

ISIS BEGOT VALENTE

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM
EXERCÍCIO NA CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR
INSPIRATÓRIA E RESULTADOS CLÍNICOS NO PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE CARDÍACO**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina para obtenção do Título
de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Walter José Gomes

Co-orientador: Profa. Dra. Solange Guizilini

São Paulo

2019

ISIS BEGOT VALENTE

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR BASEADA EM
EXERCÍCIO NA CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR
INSPIRATÓRIA E RESULTADOS CLÍNICOS NO PRÉ E PÓS-
OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE CARDÍACO**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina para obtenção do Título
de Doutora em Ciências.

ESTUDO I: Fraqueza muscular inspiratória determina resultados desfavoráveis em curto prazo no transplante cardíaco.

ESTUDO II: Reabilitação cardiovascular baseada em exercício no pré e pós-operatório de pacientes hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: ensaio clínico controlado randomizado.

São Paulo

2019

Begot Valente, Isis

Efeitos da reabilitação cardiovascular baseada em exercício na capacidade funcional, força muscular inspiratória e resultados clínicos no pré e pós-operatório de transplante cardíaco/ Isis Begot Valente. -- São Paulo, 2019.

xi, 148 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia

Effects of exercise-based cardiovascular rehabilitation on functional capacity, inspiratory muscle strength and clinical outcomes in the pre- and postoperative period of heart transplantation.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Transplante cardíaco. 3. Reabilitação cardiovascular. 4. Força muscular inspiratória.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA**

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Profa. Dra. Ana Luísa Godoy Fernandes

CHEFE DA DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Prof. Dr. Francisco A. H. Fonseca

Dedicatórias

Aos queridos pais,
Valter e Dailza, por seu apoio incondicional
durante toda a minha vida.

Ao meu amado marido
Rodrigo Xambre Krainer,
dedicado e compreensivo nos momentos difíceis.

A minha irmã, **Luisa**,
pela ajuda incentivo e carinho.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a **Deus** por ter me amparado em todos os momentos.

Aos meus queridos pais e irmã, **Valter, Dailza e Luisa**, por todo amor dedicado durante toda minha vida. Apesar dos 3 mil quilômetros que nos separam nunca deixaram de me apoiar um só dia, com palavras de amor e confiança. A vida sem vocês não teria sentido e com certeza eu não teria chegado até aqui. Amo vocês!

Ao meu marido **Rodrigo**, minha fonte diária de incentivo inesgotável, principalmente nos momentos mais cruéis. Obrigada pelo apoio, te amo!

A Profa. **Dra. Solange Guizilini**, a peça fundamental dessa pesquisa, que a cada dia contribui mais e mais para o meu crescimento profissional e pessoal. Durante todos esses 10 anos soube fazer o papel de docente, líder, amiga e mãe com excelência. Sem ela seria inviável a realização deste estudo.

Ao Prof. **Dr. Walter José Gomes**, pelos seus sábios ensinamentos e apoio.

Aos meus amigos da pós-graduação do **grupo de pesquisa Renovacor** que sempre estiveram ao meu lado e ajudando em todos os sentidos, em especial Caroline e Isadora.

Ao secretário de pós-graduação em cardiologia **Kadu Braga**, pela sua eficiência e dedicação aos pós-graduandos.

À **CAPES** pelo financiamento dos meus estudos, concedendo a possibilidade de realizar este doutorado.

A toda a equipe multidisciplinar da cardiologia e cirurgia cardiovascular do **Hospitais São Paulo**, por viabilizarem com carinho cada etapa deste estudo.

Aos **pacientes** que nos possibilitaram a realização deste estudo, todo meu carinho e votos de muita saúde.

Lista de abreviaturas

ATS	American Thoracic Society
DAC	Doença arterial coronariana
DTC6'	Distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos
ECA	Enzima conversora de angiotensina
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IL	Interleucina
IPEB	Índice de percepção de esforço de Borg
NO	Oxído nítrico
NYHA	New York Heart Association
PIMAX	Pressão inspiratória máxima
RCV	Reabilitação cardiovascular
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SNS	Sistema nervoso simpático
TC6'	Teste de caminhada de 6 minutos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TxC	Transplante cardíaco
VO ₂	Consumo de oxigênio

RESUMO

Isis Begot Valente. **Efeitos da reabilitação cardiovascular baseada em exercício na capacidade funcional, força muscular inspiratória e resultados clínicos no pré e pós-operatório de transplante cardíaco.** Dissertação de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2019.

A tese consistiu de dois estudos em forma de artigos, descritos a seguir. O estudo I foi intitulado: “*Fraqueza muscular inspiratória determina resultados desfavoráveis em curto prazo no transplante cardíaco*”. O objetivo deste estudo foi determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar adversamente o curso clínico no pós-operatório de pacientes submetidos a transplante cardíaco. Concluiu-se que o prejuízo da pressão inspiratória máxima no pré-operatório esteve associado a piores desfechos em curto prazo após o transplante cardíaco. Portanto, a força muscular inspiratória constitui um importante marcador prognóstico em pacientes submetidos ao transplante cardíaco.

Em seguida, o estudo II, intitulado: “*Reabilitação cardiovascular baseada em exercício no pré e pós-operatório de pacientes hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: estudo controlado randomizado*”, objetivou avaliar os efeitos de um modelo de reabilitação cardiovascular intra-hospitalar, na capacidade funcional, força muscular inspiratória e desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca, iniciado no pré e continuados no pós-operatório de transplante cardíaco. Concluiu-se que um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício intra-hospitalar utilizando cicloergômetro estacionário no pré e continuado no pós-operatório foi capaz de melhorar a capacidade funcional e a força muscular inspiratória em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal submetidos ao transplante cardíaco.

Palavras-chaves: 1. Insuficiência cardíaca. 2. Transplante cardíaco. 3. Reabilitação cardiovascular. 4. Força muscular inspiratória.

ABSTRACT

Isis Begot Valente. **Effects of exercise-based cardiovascular rehabilitation on functional capacity, inspiratory muscle strength, and clinical outcomes in the pre- and postoperative period of heart transplantation.** Dissertation of Doctor Degree, Federal University of São Paulo, São Paulo, 2019.

This thesis consisted of two studies described below. Study was entitled *"Inspiratory muscle weakness determines poor short-term outcomes for heart transplantation"*. The aim of this study was to determine preoperative patient-related risk factors that could adversely affects clinical course in the postoperative of patients undergoing heart transplantation. The current study concluded that an impairment of preoperative MIP was associated with poorer short-term outcomes following HT. As such, inspiratory muscle strength is an important clinical preoperative marker in patients undergoing HT.

The study II is entitled *"Pre- and postoperative exercise-based cardiac rehabilitation in hospitalized patients undergoing heart transplantation: a randomized controlled trial"*. The aim of this study was to evaluate the effects of an inpatient cardiac rehabilitation model on functional capacity, inspiratory muscle function and clinical outcomes in patients with heart failure, started in the pre and continued at postoperative of heart transplantation. The current study concluded that pre- and postoperative exercise-based cardiac rehabilitation program in patients using stationary cycle ergometer was able to improve functional capacity and inspiratory muscle strength in end-stage heart failure patients undergoing heart transplantation.

Keywords: 1. Heart failure. 2. Cardiac transplantation. 3. Cardiac rehabilitation.4. Inspiratory muscle strength.

Sumário

Dedicatórias.....	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
 1. INTRODUÇÃO.....	 1
1.1. Objetivo geral.....	4
1.1.2 Objetivos específicos.....	4
 2. REVISÃO DA LITERATURA.....	 5
2.1. Insuficiência Cardíaca.....	6
2.1.1 Epidemiologia.....	6
2.1.2. Fisiopatologia.....	7
2.1.3. Sinais e sintomas	10
2.1.4. Fraqueza muscular periférica.....	11
2.1.5. Fraqueza muscular respiratória.....	12
2.2. Transplante cardíaco.....	14
2.2.1. Técnica cirúrgica.....	15
2.2.2. Coração desnervado.....	16
2.3. Reabilitação cardiovascular.....	17
2.3.1. Avaliação da capacidade funcional.....	19
2.3.2. Reabilitação cardiovascular baseada em exercício.....	21
 3. REFERÊNCIAS (introdução – revisão da literatura)	 24
 4. ESTUDO I.....	 35
Resumo.....	36
4.1. Introdução.....	38
4.2. Método.....	39
4.3. Resultados.....	41
4.4. Discussão.....	46
4.5. Limitações.....	51
4.6. Conclusão.....	52

4.7. Referências.....	52
5. ESTUDO II.....	58
Resumo.....	59
5.1. Introdução.....	61
5.2. Método.....	62
5.3. Resultados.....	66
5.4. Discussão.....	69
5.5. Limitação.....	73
5.6. Conclusão.....	73
5.7. Referências.....	74
6. CONCLUSÃO.....	79
7. ANEXOS.....	81
Parecer do comitê de ética	
Termo de consentimento livre e esclarecido	
Registro do estudo	
Manuscript I	
Manuscript II	

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de internação hospitalar, morbidade e mortalidade; responsáveis por 15 milhões de mortes no mundo em 2015 (Powell et al, 2018).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome em crescimento exponencial que leva a uma carga socioeconômica significativa, com uma prevalência que atinge até 10% entre pessoas com 70 anos ou mais (Roger et al, 2013). É caracterizada por anormalidades estruturais e/ou funcionais cardíacas, que resultam em baixo débito cardíaco ou levam a pressões intracavitárias elevadas, representando a via comum final de diferentes DCV (Ponikowski et al, 2016).

Apesar dos avanços no tratamento clínico da IC, quando a terapia medicamentosa se mostra incapaz de deter a progressão da doença, o tratamento padrão-ouro para pacientes em estágio terminal é o transplante cardíaco (TxC) (Anderson et al, 2017).

Pacientes com IC têm comprometimento da capacidade funcional, redução da qualidade de vida e fraqueza muscular, e o descondicionamento físico desempenha um papel importante na piora da capacidade de exercício. Em relação a disfunção muscular, não apenas os músculos periféricos são afetados, mas também os músculos respiratórios (Neto et al, 2016). Estudos mostraram que a força muscular respiratória está caracterizada como um preditor independente do prognóstico da IC. A redução da força muscular inspiratória, determinada pela pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), está relacionada à gravidade da IC, confirmada pelo comprometimento da P_{Imáx} associado à piora da classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) (Meyer^a et al, 2000; Meyer^b et al, 2001).

Neste contexto, hipotetizamos que características clínicas basais, capacidade funcional e força muscular respiratória poderiam contribuir e influenciar o curso clínico pós-operatório de pacientes com IC submetidos ao TxC. Portanto, esses fatores poderiam orientar estratégias terapêuticas e de reabilitação mais eficientes nesses pacientes. Neste cenário, considerando indivíduos com IC, a reabilitação cardiovascular (RCV) baseada em exercício na fase ambulatorial é segura, eficaz, promove melhora tanto na perfusão quanto no metabolismo muscular, e tem se mostrado capaz de diminuir o grau de disfunção

ventricular com consequente melhora na capacidade funcional (Achttien et al, 2015). Revisões sistemáticas recentes mostraram que independentemente do protocolo de treinamento, a RCV reduz o risco de internações, confere importantes melhorias na qualidade de vida, diminui a mortalidade em longo prazo, promove benefícios consistentes entre participantes, independente das características, incluindo idade, sexo e gravidade da IC (Sagar et al, 2015; Taylor et al, 2014).

Além disso, a RCV baseada em exercício em pacientes submetidos ao TxC pode ser efetiva na reversão das conseqüências fisiopatológicas associadas à desnervação cardíaca; na prevenção de efeitos adversos induzidos pela imunossupressão e doença arterial coronariana pós TxC; na melhora da capacidade de exercício, função endotelial e qualidade de vida e na redução da mortalidade em longo prazo (Anderson et al, 2017; Sagar et al, 2015; Didsbury et al, 2013; Schmidt et al, 2002).

O programa de treinamento físico precoce pode ser benéfico no período peri-operatório de TxC. Estudos sugerem de 4 a 10 dias como um período de espera "preferível" para iniciar um programa de RCV no pós-operatório de TxC (Piepoli et al, 2010). No entanto, a literatura corrente reporta retardo de um ano para início da RCV de indivíduos transplantados cardíacos (Anderson et al, 2017; Marzolini et al, 2015).

Poucos estudos avaliaram o impacto de um programa de exercício durante o período de internação hospitalar em indivíduos a espera de TxC (Kobashigawa et al, 1999; Forestieri et al, 2016). Deve-se considerar também que existe uma lacuna na literatura comparando as estratégias de RCV baseada em exercício na fase intra-hospitalar, incluindo o efeito da "pré-reabilitação" realizada antes da cirurgia com objetivo de reverter a fragilidade pré-operatória e assim influenciar melhores desfechos no pós-operatórios.

Diante do exposto, fomos motivados a realizar este estudo original para determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar adversamente o curso clínico no pós-operatório, assim como, avaliar um protocolo de estratégias de RCV baseada em exercício iniciado no pré e continuado no período pós-TxC.

1.1 Objetivo geral

Determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar adversamente o curso clínico no pós-operatório, assim como, avaliar um protocolo de estratégias de RCV baseada em exercício iniciado no pré e continuado no período pós-TxC.

1.1.2 Objetivos específicos de acordo com cada estudo:

1) Estudo I: Determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar adversamente o curso clínico no pós-operatório de pacientes submetidos a TxC.

2) Estudo II: Avaliar os efeitos de um modelo de RCV intra-hospitalar, na capacidade funcional, força muscular inspiratória e desfechos clínicos em pacientes com IC, iniciado no pré e continuados no pós-operatório de TxC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (Ponikowski et al, 2016).

A definição de IC está baseada no conceito que ela possa ser causada por anormalidade na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico (IC sistólica) ou anormalidade na função diastólica, levando a defeito no enchimento ventricular (IC diastólica). No entanto, a principal terminologia usada historicamente para definir IC baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que os define entre: IC com FEVE >50% preservada (ICFEp), IC com FEVE < 40% reduzida (ICFEr) e mais recentemente, passaram a ser definidos como IC de FEVE entre 40 e 49% intermediária (ICFEi) (Rohde et al, 2018; Yancy et al, 2013).

2.1.1. Epidemiologia

A IC é um problema global com uma prevalência estimada de 38 milhões de pacientes em todo o mundo, número que está aumentando com o envelhecimento da população, sendo apontada como um importante problema de saúde pública. É o diagnóstico mais comum em pacientes com 65 anos ou mais internados em hospitais e em países desenvolvidos. Apesar de alguns progressos, o prognóstico da IC é pior do que o da maioria dos cânceres (Braunwald et al, 2015; Soundarraj et al, 2017; Vaduganathan et al, 2013;).

A sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos) (Mosterd et al, 2007; Bleumink et al, 2004). A literatura reporta a mortalidade entre portadores de IC, de acordo com a classificação por FEVE, atingindo maior taxa para portadores da ICFEr (8,8%), seguida da ICFEi

(7,6%) e da ICFEp (6,3%) (Rohde et al, 2018).

Nos Estados Unidos são registrados 680.000 novos casos por ano, com a projeção de aumento de 25% até 2.030, e este aumento da incidência está associado ao envelhecimento da população (Vaduganathan et al, 2013; Vaduganathan et al, 2013). No Brasil, o registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) mostrou como principal causa de re-hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como tendo uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental (Bocchi et al, 2013).

2.1.2. Fisiopatologia

Em diferentes DCV a IC representa a via comum final, onde a doença arterial coronariana (DAC) é a causa principal. Em relação à etiologia, classificações foram propostas ao longo das últimas décadas para a causa da IC, destacando-se: isquêmica, hipertensiva, chagásica, valvar, congênita, cardiotoxicidade, alcoólica e periparto (Rohde et al, 2018).

A fisiopatologia da IC origina-se após um “evento inicial” que pode ser clinicamente silencioso ou agudo, gerando danos ao músculo cardíaco, levando ao prejuízo deste músculo em gerar força e manter sua função contrátil adequada. Na maioria dos casos, inicialmente os pacientes permanecem assintomáticos ou minimamente sintomáticos e desenvolvem os sintomas somente após algum tempo (**Figura 1**) (Mann^a et al, 1999; Mann^b et al, 2005).

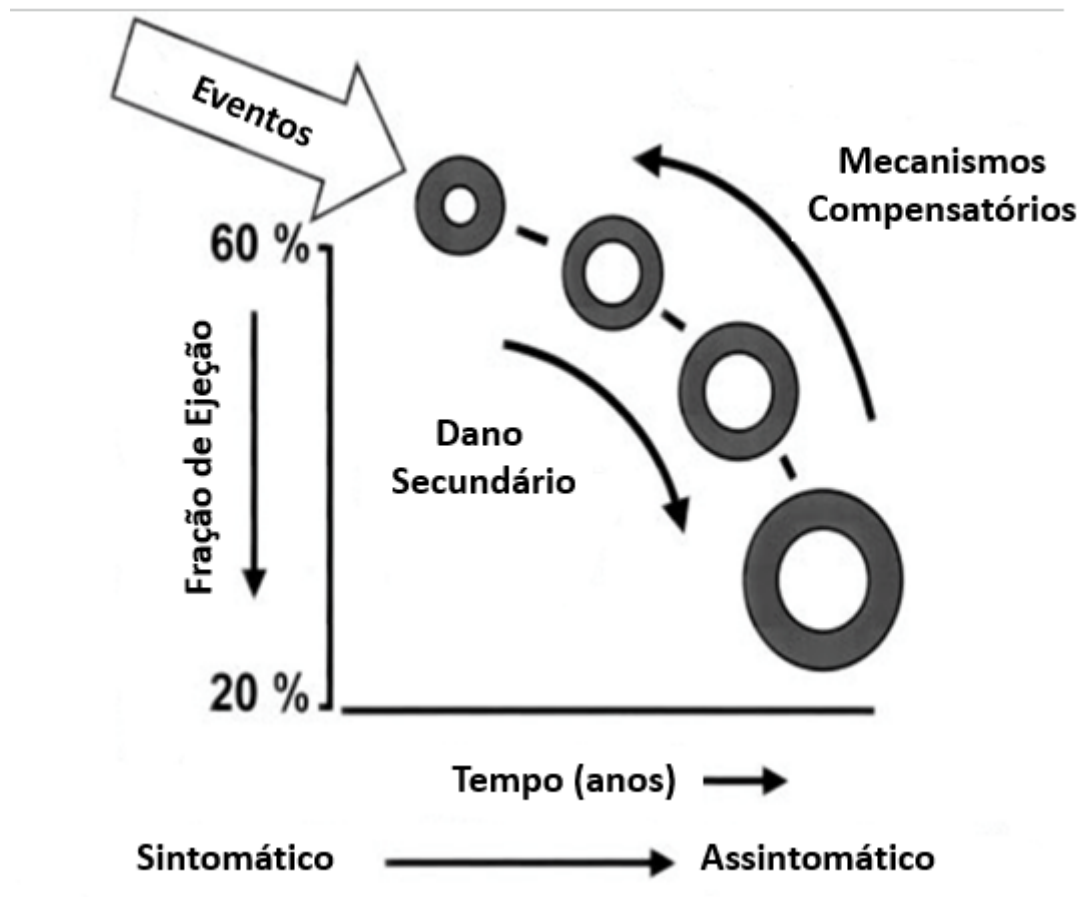


Figura 1- Patogênese da IC. IC: insuficiência cardíaca Fonte: Mann^b et al, 2005.

Vários mecanismos adaptativos neurohormonais iniciam-se rapidamente, dentre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS). Em curto prazo, estes sistemas conseguem restaurar a função cardiovascular em uma faixa homeostática normal. Todavia, cada um desses mecanismos tem uma capacidade compensatória finita de manter o desempenho cardíaco e quando mantidos cronicamente, tornando-se não adaptativos (Braunwald et al, 2011).

O SRAA, em condições normais, tem função de manutenção da homeostasia de sal e água, portanto, controle na pressão arterial sistêmica e perfusão tecidual. Na IC ocorre aumento da produção de renina pelo aparelho justaglomerular renal, secundário ao aumento da atividade simpática e ativação dos barorreceptores renais pela queda da pressão hidrostática. A renina atua

sobre o angiotensinogênio transformando-o em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II, pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (Braunwald et al, 2011).

A ação da angiotensina II sobre os vasos produz potente vasoconstrição e contribui, juntamente com o SNS, para elevação excessiva da resistência vascular. Ela também aumenta a liberação de noradrenalina pelo SNS e estimula a absorção de sódio e a produção de aldosterona, que é um importante indutor de fibrose. A ativação do SRAA inicialmente promove efeitos benéficos para a manutenção do débito cardíaco, porém em longo prazo estimula o remodelamento ventricular, deteriorando mais a função cardíaca (Braunwald et al, 2011).

Na IC ocorre ativação adrenérgica generalizada e inibição do sistema parassimpático. Dessa forma, a hiperatividade do SNS promove taquicardia, vasoconstrição periférica e aumento da contratilidade miocárdica. Apesar dos efeitos benéficos iniciais desse mecanismo para preservar o fluxo sanguíneo para órgãos nobres, suas consequências são prejudiciais. A vasoconstrição generalizada promove aumento da resistência vascular sistêmica e da pós-carga do ventrículo esquerdo, sobrecarregando um ventrículo já insuficiente (Rogers et al, 2015).

O remodelamento cardíaco é o conjunto de variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas que vai se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada agressão. Consequentemente, surgem alterações celulares e moleculares cardíacas que resultam em perda progressiva da função ventricular, evoluindo posteriormente com os sinais e sintomas característicos da insuficiência cardíaca (Azevedo et al, 2016).

A disfunção endotelial está presente na IC, devido o estresse oxidativo e a cascata inflamatória ativada. Essa disfunção decorre da redução da produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, contribuindo para o remodelamento vascular e o aumento da vasoconstrição, consequentemente causando hipoperfusão tecidual (Rohde et al, 2018; Erbs et al, 2010).

Além disso, a literatura aponta que a hipoperfusão tecidual em pacientes com IC desencadeia o aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-

inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina (IL) - 6 (IL-6), e a diminuição dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, a exemplo da IL-10, o que gera um estado persistente de inflamação nesta população (Yndestad et al, 2006).

2.1.3. Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas presentes na história clínica e ao exame físico de pacientes com IC são: dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga, cansaço, intolerância ao exercício, tosse noturna, ganho de peso, perda de apetite e perda de peso, noctúria, oligúria, terceira bulha cardíaca, pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares, hepatomegalia, ascite, extremidades frias e edema periférico (Rohde et al, 2018).

De acordo com a NYHA (1994), a classificação funcional continua sendo usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas. Esta classificação baseia-se no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso:

- **Classe I** – ausência de sintomas.
- **Classe II** – Atividades habituais que causam sintomas. Limitação Leve.
- **Classe III** – Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso. Sintomas moderados.
- **Classe IV** – Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso. Sintomas graves.

A IC também é caracterizada por estágios, que determinam o desenvolvimento e a progressão da doença, proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association*, descritos abaixo (Hunt et al, 2009):

- **Estágio A** - Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC.
- **Estágio B** - Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC.
- **Estágio C** - Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC.

- **Estágio D-** IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada.

2.1.4. Fraqueza muscular periférica

Uma condição patológica comum na IC é a atrofia muscular. Modificações intrínsecas da estrutura do músculo esquelético estão entre os fatores responsáveis pela alteração da função contrátil, contribuindo para a intolerância ao exercício e mau prognóstico (**Figura 2**) (Okita et al, 2013).

Anormalidades musculares são observadas em pacientes com IC, incluindo atrofia de fibras, redução do volume mitocondrial, alteração do metabolismo e da composição do tipo de fibra. A principal observação é uma diminuição das fibras do tipo I (resistentes à fadiga), compensadas por um aumento de fibras do tipo II rápidas (fatigáveis) (Ventura-Clapier et al, 2002).

As enzimas aeróbias estão reduzidas, enquanto as enzimas glicolíticas tendem a ser aumentadas. Essas alterações indicam uma mudança do metabolismo aeróbico para o anaeróbico, o que resulta no início precoce da fadiga e intolerância ao exercício. Além disso, o metabolismo do músculo esquelético está prejudicado (Koichi et al, 2013).

Estudos afirmam que as alterações periféricas também são importantes na limitação da capacidade de exercício e no consumo de oxigênio. A diminuição da chegada de oxigênio na periferia pode originar-se da redução do fluxo sanguíneo periférico, diminuição da densidade capilar, alterações na vasodilatação em resposta ao exercício ou diminuição da utilização de oxigênio devido a mitocôndrias disfuncionais. O aumento da vasoconstrição é uma característica fisiopatológica da IC e está relacionado com a sobrecarga do sistema adrenérgico e SRAA, induzindo uma redução da vasodilatação das artérias periféricas e diminuição da produção e/ou liberação de NO. Contribuindo para limitar a capacidade de exercício, dando origem a miopatia e ao remodelamento muscular (Ventura-Clapier et al, 2002).

Morfologia	Histologia	Bioquímica
Perda de massa muscular	Fibras do tipo I ↓	Enzimas oxidativas ↓
Atrofia de fibra muscular	Fibras do tipo II ↑	Enzimas glicolíticas ↑
	Densidade capilar ↓	Óxido nítrico ↓
	Volume mitocondrial ↓	
	Apoptose ↑	

Figura 2 – Anormalidades da musculatura esquelética na IC. IC: insuficiência cardíaca. Fonte: Okita et al, 2013.

Além disso, a literatura atual aponta a presença de sarcopenia associada à IC, isto é, perda de massa muscular e fraqueza. A sarcopenia é uma doença sistêmica que prejudica a função dos músculos esqueléticos e respiratórios, e isso potencializa o declínio funcional nesta população. Contribuindo para o remodelamento e disfunções cardiovasculares, causando diversas anormalidades metabólicas e endócrinas (Kinugasa et al, 2016).

2.1.5. Fraqueza muscular respiratória

A fraqueza dos músculos inspiratórios está presente em 30 - 50% dos pacientes com IC, associa-se a redução da capacidade funcional, prejuízos da qualidade de vida e piora o prognóstico desses indivíduos (Dall'Ago et al, 2006; Ribeiro^a et al, 2009). Portanto, estudos estabelecem que a IC é também caracterizada por disfunção muscular respiratória (Meyer^a et al, 2000; Meyer^b et al, 2001).

A literatura aponta a força muscular respiratória como um preditor independente de prognóstico da IC. Assim, a redução da força muscular inspiratória, determinada pela Plmáx, está relacionada à gravidade da IC, confirmada pelo comprometimento da Plmáx associado à piora da classe funcional da NYHA (Meyer^b et al, 2001).

O diafragma é um músculo que possui características únicas, que o tornam mais resistentes à fadiga em relação aos músculos esqueléticos. Além disso,

apresenta uma alta capacidade aeróbia, múltiplas fontes de suprimento sanguíneo, portanto, uma resistência substancial à fadiga (Dempsey et al, 2006).

Estudos encontraram um aumento na proporção de fibras do tipo I e diminuição de fibras do tipo IIb no diafragma de pacientes com IC. As fibras do tipo IIb são facilmente fatigadas devido à sua dependência da glicólise anaeróbia, enquanto as fibras do tipo I são mais resistentes a fadiga, devido à sua maior capacidade oxidativa. As mudanças na proporção do tipo de fibra no diafragma indicam uma mudança em direção a um perfil de fibras mais lentas e resistente à fadiga, um padrão de adaptação oposto ao observado na musculatura esquelética em pacientes com IC (Dempsey et al, 2006; Wong et al, 2011). Essas adaptações observadas são em resposta a um aumento crônico na carga imposta ao diafragma. Isso ocorre devido a vários mecanismos, tais como: diminuição da complacência pulmonar secundária à congestão pulmonar, resposta ventilatória exagerada ao exercício e consequentemente, uma redução na eficiência ventilatória (Tikunov et al, 1997).

No entanto, a fadiga muscular respiratória por si só não é suficiente para explicar a intolerância ao exercício na IC. Uma teoria confirmada em estudos subsequentes comprovou a existência do “metaborreflexo inspiratório” induzido pela fadiga muscular respiratória, que aumenta a atividade aferente do nervo frênico, resultando no aumento da atividade simpática causando vasoconstrição periférica, exacerbando a fadiga dos músculos esqueléticos (**Figura 3**) (Dempsey et al, 2006). Dessa forma, a ativação do metaborreflexo inspiratório durante o exercício físico induz a redistribuição de fluxo sanguíneo da musculatura periférica para o diafragma, causando uma redução do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética, conhecido como “roubo de fluxo”, exacerbando a fadiga e limitando o desempenho físico (Ribeiro^b et al, 2012).

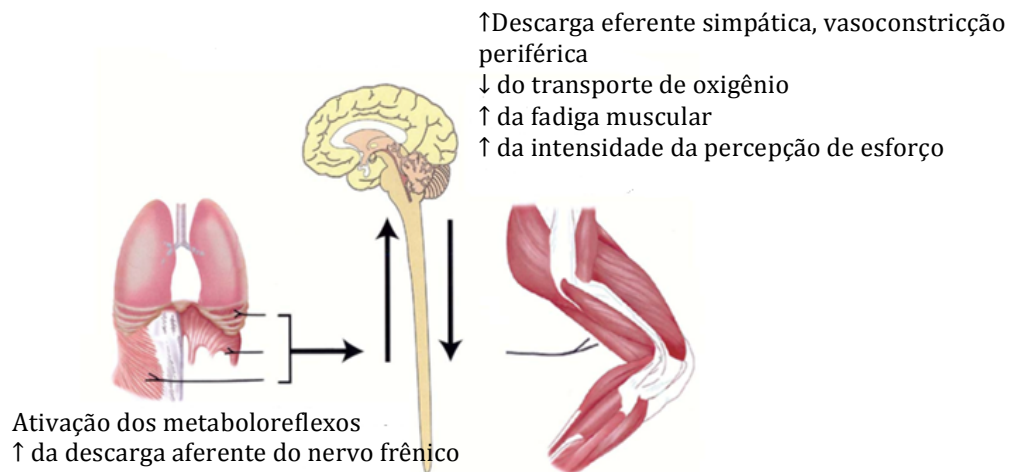


Figura 3 – Ilustração esquemática do metaborreflexo inspiratório. Fonte: Dempsey et al, 2006.

2.2. Transplante cardíaco

Atualmente, cerca de 5.000 transplantes de coração são realizados no mundo anualmente (Lund et al, 2017). No Brasil, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes apenas 266 TxC foram realizados de janeiro a setembro de 2018 (RBT, 2018). O número de sobreviventes adultos transplantados permanece aumentando. Em 2016, aproximadamente 30.622 receptores estavam vivos após o TxC. Dessa forma, a sobrevivência dos pacientes após o TxC aumentou (Colvin et al, 2018; Anderson et al, 2017).

Apesar dos importantes avanços na terapia clínica da IC, o tratamento padrão-ouro para pacientes em estágio terminal é o TxC, quando a terapia medicamentosa se mostrar incapaz de deter a progressão da doença (Anderson et al, 2017).

Em 1967, o Dr. Christiaan Barnard, na Cidade do Cabo, África do Sul, realizou o primeiro TxC em seres humanos. O primeiro TxC na América Latina (17º no mundo), foi realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo, Brasil, pelo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini no ano de 1968. O receptor foi um homem de 32

anos, vaqueiro e portador de miocardiopatia dilatada, provavelmente de etiologia chagásica. O fato causou grande impacto na época, sendo motivo de destaque tanto nos meios leigos como científicos (Braile et al, 2012).

2.2.1. Técnica Cirúrgica

Na década de 1960, Shumway e cols descreveram a primeira técnica empregada, denominada *biatrial*, para o TxC ortotópico. Esta técnica consiste na permanência dos átrios e a retirada de ambos os ventrículos do receptor, deixando intactas as veias cavas e as veias pulmonares, para facilitar o reimplante do coração doador (Shumway et al, 1966).

Yacoub e Banner (1989) modificaram a técnica padrão introduzindo a chamada técnica *bicaval*, visando preservar o átrio direito do doador e remover todo o átrio direito e quase todo o átrio esquerdo do receptor, deixando a veia cava superior e inferior transectadas, veias pulmonares intactas, respectivamente. Esta técnica apresenta várias vantagens que impactam favoravelmente a mortalidade em 30 dias e a sobrevida global (Toscano et al, 2015). Em particular, esta abordagem permite uma melhor preservação da morfologia e função do átrio direito, reduzindo assim a incidência de dilatação atrial tardia, a necessidade de estimulação temporária, o aparecimento de arritmias supraventriculares e regurgitação tricúspide. Por todas estas razões, a abordagem bicaval é agora predominantemente utilizada (Bacal et al, 2018; Toscano et al, 2015; Hunt et al, 2006).

Uma sincronização perfeita entre a equipe de resgate e a equipe de implantação é de suma importância para minimizar o tempo de isquemia do enxerto e a duração da circulação extracorpórea. O tempo de isquemia deve ser mantido bem abaixo de 6 horas e, mais preferencialmente, abaixo de 4 horas (Toscano et al, 2015).

2.2.2 Coração desnervado

O coração intacto é innervado pelas fibras parassimpáticas e simpáticas do sistema nervoso autônomo. Durante o TxC ocorre desnervação completa do coração do doador, com perda de conexões nervosas aferentes e eferentes, resultando em desnervação cardíaca total. A perda da inervação aferente altera a homeostase cardiovascular ao prejudicar a resposta vaso-reguladora normal à alteração das pressões de enchimento cardíaco. A desnervação eferente resulta na perda da regulação simpática e parassimpática, levando a um aumento da frequência cardíaca de repouso e atenua as respostas da frequência cardíaca e contratilidade durante o exercício (Grupper et al, 2018).

A maioria dos pacientes permanece completamente desnervados durante os primeiros 6 a 12 meses após o TxC. A evidência de reinervação é geralmente encontrada durante o segundo ano após o TxC e envolve o músculo cardíaco, o nódulo sinoatrial e os vasos coronários, mas permanece incompleta e limitada regionalmente muitos anos após o TxC. A restauração da inervação cardíaca pode melhorar a regulação do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, a qualidade de vida, bem como a capacidade de exercício (Grupper et al, 2018).

Capacidade de exercício e a resposta da frequência cardíaca máxima ao exercício são deprimidas em receptores de TxC. Normalmente, com o exercício moderado, a frequência cardíaca não aumenta durante os primeiros minutos (atraso), seguido por um aumento gradual com pico da frequência cardíaca um pouco menor que o normal devido à desnervação do sistema nervoso simpático. Muitos pacientes atingem a frequência cardíaca mais alta durante os primeiros minutos de recuperação do exercício, como resultado do atraso na liberação de catecolaminas humorais e então retornam lentamente aos valores de repouso (Squires et al, 2011).

Vários estudos demonstraram o benefício do treinamento físico após TxC, melhorando a captação máxima de O₂, pico da frequência cardíaca e a resposta cronotrópica. Receptores de TxC com evidências de restauração da inervação do sistema simpático obtiveram melhor desempenho do exercício em comparação com os receptores desnervados, devido a uma melhor resposta cronotrópica e

inotrópica, assim como, o tempo total de exercício foi significativamente maior (Squires^a et al, 2002; Squires^b et al, 2011).

2.3. Reabilitação cardiovascular

A RCV é definida, como: “a soma coordenada de atividades necessárias para influenciar favoravelmente a causa subjacente da doença cardiovascular, bem como fornecer o melhor resultado físico possível, condições mentais e sociais, para que os pacientes possam por seus próprios esforços, preservar ou retomar o funcionamento ideal em sua comunidade e melhorar o comportamento de saúde, retardar ou reverter a progressão da doença ” (British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2012; Taylor et al, 2014).

Nas últimas quatro décadas tem se reconhecido a RCV como um instrumento importante no cuidado dos pacientes com DCV. O papel dos serviços de RCV na prevenção secundária de eventos cardiovasculares é reconhecido e aceito por todas as organizações de saúde (Herdy et al, 2014). Os grupos de pacientes recomendados para iniciar RCV incluem pessoas após síndrome coronariana aguda submetidos ao tratamento clínico e/ou cirúrgico, assim como aqueles com IC.

A RCV deve incluir os seguintes componentes: avaliação clínica, otimização da farmacoterapia, treinamento físico, reabilitação psicossocial, avaliação e redução dos fatores de risco para doença coronariana, modificação do estilo de vida e educação do paciente e da família. Dessa forma, exige o envolvimento de uma equipe multidisciplinar que inclua não apenas o médico, mas também fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, educadores físicos, farmacêuticos e nutricionistas. O principal objetivo da equipe é desenvolver um plano terapêutico individualizado, com o objetivo de recuperar e manter o estado clínico ideal, bem como a capacidade física, mental e social do paciente (Piotrowicz et al, 2008).

Os programas de RCV foram classicamente divididos em três fases: fase I, fase II e fase III, sendo essa divisão apenas didática, pois esses períodos podem

ser variáveis de acordo com a situação clínica de cada paciente (Herdy et al, 2014):

A fase I, ou fase intra-hospitalar, são as atividades de reabilitação durante o período de internação na unidade de terapia intensiva e estendendo-se à enfermaria, até a alta hospitalar. Compreende um programa de intervenção baseado na atividade física, que tem como objetivos: reduzir os efeitos deletérios do repouso no leito, a mortalidade hospitalar e a duração do período de internação hospitalar após um evento cardiovascular. Dessa forma, restaurando a capacidade funcional, de modo que se obtenha considerável melhora no prognóstico e consequentemente na qualidade de vida (Herdy et al, 2014).

A fase II do processo de reabilitação corresponde ao trabalho desenvolvido com o paciente imediatamente após a fase aguda da doença ou após o período de hospitalização. Esta fase tem o objetivo de reeducação do paciente e orientações específicas, com objetivo de aumentar o conhecimento do paciente e de seus familiares sobre diversos aspectos envolvidos com a sua doença e estimular modificações no estilo de vida. Contribuindo para o mais breve retorno do paciente às suas atividades sociais e laborais, nas melhores condições físicas e emocionais possíveis (Piotrowicz et al, 2008; Herdy et al, 2014).

A fase III destina-se a programas de exercício físicos em nível ambulatorial com supervisão continuada, por profissional especializado (fisioterapeuta e/ou educador físico). Atende imediatamente os pacientes liberados da fase II, mas pode ser iniciada em qualquer etapa da evolução da doença, não sendo obrigatoriamente sequencia das fases anteriores. O principal objetivo é o aprimoramento da condição física, mas deve ser considerada também a necessidade de melhora da qualidade de vida e demais procedimentos que contribuam para a redução do risco de complicações clínicas, como é o caso das estratégias para cessação do tabagismo e reeducação alimentar (Herdy et al, 2014).

No entanto, pesquisas mostraram que atualmente a inserção de indivíduos inscritos em programas de RCV permanece abaixo do ideal, apenas um décimo dos pacientes com IC elegíveis estão incluídos em programas de RCV. Dessa

forma, estratégias eficazes e bem definidas para a implementação de programas de RCV ainda permanece sendo um desafio para a prática clínica (Golwala et al, 2015; Long et al, 2019).

Em relação a segurança durante os programas de RCV, estima-se que o risco de complicações cardíacas, como infarto, parada cardíaca ou morte, seja de um evento por cada 60.000-80.000 horas de exercício, mostrando-se então segura (Thompson et al, 2007). No entanto, a falta de atividade física é um fator de risco estabelecido para aterosclerose e morte. Dessa forma, o exercício físico tem sido considerado o principal componente da RCV, entretanto para iniciar um programa de RCV baseada em exercício é imprescindível a avaliação da capacidade funcional (Sesso et al, 2000; Piotrowicz et al, 2008).

2.3.1. Avaliação da capacidade funcional

A avaliação da capacidade funcional dos pacientes cardiopatas é de extrema importância para determinar a tolerância ao esforço físico, orientar a prescrição de exercício, avaliar a necessidade e a resposta aos determinados tipos de intervenções terapêuticas, por exemplo, um programa de RCV (Fleg et al, 2000).

O padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional é o teste cardiopulmonar, considerado um teste máximo, que avalia variáveis metabólicas como o consumo de oxigênio (VO_2). Para sua realização são necessários ergômetro com característica incremental, aparelho de eletrocardiograma, espirômetro com acoplador e máscara, e ainda, analisador de gases. Todavia, apresenta algumas limitações, não é bem tolerado em pacientes graves com grande limitação ao exercício e sua execução depende de equipamentos sofisticados e de equipe especializada, além de ser um teste caro (Fleg et al, 2000).

Na tentativa de contornar essas dificuldades, o teste da caminhada dos seis minutos (TC6'), considerado um teste submáximo, pode ser empregado como estratégia alternativa para avaliação da capacidade funcional, mostrando-se

de fácil execução, baixo custo, seguro e bem tolerado pelos pacientes. Atualmente, é amplamente utilizado em pacientes cardiopatas, entre eles os com IC. Segundo diretrizes atuais, o teste deve ser realizado em corredor de 30 metros, em que o paciente é instruído a deambular o mais rápido possível, sem correr, de um cone ao outro, durante 6 minutos. A principal variável, portanto, obtida no teste é a distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos (DTC6') (ATS, 2002). Alguns estudos comprovam que a DTC6' apresenta correlação moderada com o VO_2 pico para avaliar a tolerância aos esforços (Cahalin et al, 1996).

O TC6' é um instrumento de avaliação capaz de prever melhora clínica associada a diferentes intervenções, além de ser associado a desfechos clínicos e prognósticos de morbimortalidade. Diversos estudos demonstraram que uma DPTC6' menor que 300 metros está associada a forte marcador de mau prognóstico em pacientes com IC, com maiores taxas de hospitalização e mortalidade ao longo do tempo (Cahalin et al, 1996; Bittner et al, 1999). Recentemente, o *STICH Trial* demonstrou que indivíduos com disfunção ventricular esquerda no pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio que atingiram uma DTC6' menor que 300 metros evoluíram com maior mortalidade em longo prazo quando comparados àqueles com capacidade funcional preservada (Stewart et al, 2014).

A DTC6' sofre influência de diferentes fatores, incluindo: idade, altura, peso, sexo, cognição, humor, comorbidades associadas, uso de oxigênio suplementar, nível de incentivo (Adsett et al, 2011). Dessa forma, foram desenvolvidas equações de referência adaptadas a fatores principalmente antropométricos em diferentes regiões populacionais, o que possibilita comparar o desempenho obtido no teste com o esperado para aquele indivíduo, caso saudável, nas mesmas condições.

Dentre as fórmulas validadas para população brasileira, Iwama et al (2009) em sua fórmula de predição explicava a variância populacional em 54,3% entre indivíduos de 13 a 84 anos. Soares e Pereira et al (2011), em modelo que leva em

consideração altura, idade e índice de massa corpórea do indivíduo e é o mais utilizado, por explicar melhor a variância em 55%, para indivíduos entre 20 e 80 anos. Britto et al. (2013) propôs dois modelos: um capaz de explicar 62% da variância, porém com a utilização de variação da frequência cardíaca como variável, além de contraindicar a sua utilização em indivíduos betabloqueados; e outro modelo explicando apenas 46% da variância.

Além da DTC6', houve necessidade de obtenção de valores específicos que refletissem melhora clínica para diferentes doenças. Em uma revisão sistemática, foi determinado para a população com IC, a mínima diferença clinicamente significativa considerada após intervenções é de 45 metros (Shoemaker et al, 2012).

2.3.2. Reabilitação cardiovascular baseada em exercício

Revisões sistemáticas sobre RCV baseada em exercício em populações com DAC e IC na fase ambulatorial mostraram que o exercício físico é uma intervenção segura e eficaz na redução do risco de internações hospitalares e confere importantes melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde nestes grupos de pacientes (Long et al, 2019; Anderson 2017; Taylor 2014).

O exercício físico em pacientes com IC tem inúmeros benefícios, é uma terapia adjuvante e diminui as consequências deletérias da IC crônica. Atenua a estimulação neuro-hormonal, a produção de citocinas pró-inflamatórias, as lesões de órgãos periféricos (encontradas na IC crônica), a resistência vascular e melhora a disfunção endotelial, a capacidade oxidativa dos músculos periféricos, levando a uma melhora notável na capacidade ventilatória, sem efeito deletério no remodelamento ventricular esquerdo. Dessa forma, o exercício físico reduz os sintomas debilitantes da IC crônica, por meio dos efeitos nos sistemas cardiovascular e musculoesquelético. Pacientes que não melhoram significativamente sua capacidade de exercício após um programa de RCV tem pior prognóstico (Piepoli 2004; Tabet 2009).

Estes efeitos benéficos são apontados em meta-análises, demonstrando que a RCV reduz a mortalidade e hospitalizações; melhora a capacidade

funcional, a qualidade de vida e a função endotelial. Portanto, é recomendação classe “I” nível de evidência “A” para pacientes com IC (Anderson 2016; Taylor 2014; Yancy et al, 2013). Além disso, programas de RCV e prevenção secundária também são recomendados para indivíduos que realizam o TxC (Didsbury et al, 2013).

As diretrizes europeias (Piepoli et al, 2010; Piepoli et al, 2016) recomendam o treinamento físico como tratamento padrão para receptores de TxC. O treinamento físico pode melhorar alguns dos efeitos colaterais dos medicamentos imunossupressores, incluindo: ganho de peso, atrofia muscular periférica, desmineralização óssea, descondicionamento cardiovascular e síndrome metabólica. Essas alterações colocam o receptor em risco aumentado de dano secundário. Doenças como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência renal, osteoporose, hipertensão, diabetes e dislipidemia, podem ocorrer (Didsbury et al, 2013).

No entanto, há um longo atraso no início de um programa de RCV baseada em exercício em indivíduos transplantados, embora já tenham seus benefícios comprovados. De fato, as recomendações sugerem de 4 a 10 dias como uma espera “preferível” após o TxC para iniciar um programa de RCV ambulatorial. Entretanto, o tempo decorrido desde o TxC até o início da RCV ultrapassa 1 ano na maioria das vezes. Contudo, parece que os tempos de espera mais longos estão associados a efeitos adversos (Marzolini et al, 2015).

Apesar de fortes evidências para RCV baseada em exercício em pacientes com IC avançada, a maioria das pesquisas até hoje se concentrou em modelos de reabilitação ambulatorial, iniciadas após alta hospitalar seguidos de estabilização clínica (Long et al, 2019; Taylor et al, 2014; Piepoli et al, 2010). A literatura disponível permanece limitada, pouco foi investigado sobre a RCV baseada em exercício de pacientes hospitalizados na fase aguda (Shiner et al et al, 2019).

Evidências atuais demonstram que a RCV intra-hospitalar baseada em exercícios deve ser iniciada 12 a 24 horas em um determinado perfil de pacientes coronariopatas, desde que o paciente esteja estável do ponto de vista hemodinâmico e elétrico (Antman et al, 2004). O atraso de uma semana no início

do programa de RCV exige um mês adicional de treinamento para alcançar os mesmos resultados (Haykowsky et al, 2011). Dessa forma, é importante diminuir as barreiras de acesso ao início precoce da RCV fase I (intra-hospitalar).

Arena et al (2000), realizaram um dos primeiros estudos envolvendo RCV baseado em exercício em pacientes a espera de TxC utilizando suporte inotrópico positivo; demonstraram em um estudo de caso que o exercício físico foi seguro e efetivo no pré-operatório de TxC. Além disso, outro estudo de caso constatou que exercício físico foi realizado com segurança em um paciente hospitalizado com IC avançada, em terapia inotrópica contínua, levando a uma melhora clinicamente significativa da capacidade funcional e da resposta cardiorrespiratória (Paul et al, 2011). Nosso grupo também já demonstrou em um estudo piloto, que o treinamento físico em bicicleta ergométrica estacionária mostrou resultados positivos na capacidade de exercício e na força muscular inspiratória em pacientes que aguardavam o TxC em uso de suporte inotrópico intravenoso (Forestieri et al, 2016).

No pré-operatório de TxC, a maioria dos candidatos tem doença cardíaca debilitante e são fisiologicamente frágeis, associado a baixa capacidade de exercício, descondicionamento físico e caquexia cardíaca (Jha et al, 2016). Isso pode ser agravado no pós-operatório, pelos efeitos da cirurgia de grande porte e hospitalização prolongada, que podem resultar em fraqueza adicional, miopatia, neuropatia e outras complicações associadas à imobilidade (Shiner et al, 2019).

Esse fato, tem demonstrado um interesse crescente no papel de um novo conceito, chamado de “pré-reabilitação” de pacientes internados. Que tem o objetivo de condicionar o candidato cirúrgico, reverter a fragilidade pré-operatória sempre que possível e melhorar os resultados pré, peri e pós-operatórios. Estes incluem exercícios físico, nutrição, educação e abordagens psicossociais. É importante ressaltar que isso também promove e facilita mudanças no comportamento de saúde no período pós-operatório e em longo prazo (Santa Mina et al, 2015; Shiner et al et al, 2019). Porém, existe uma lacuna na literatura sobre estudos iniciados no pré-operatório de TxC e continuados imediatamente após o TxC, permanece em grande parte não relatados.

3. Referências (Introdução – revisão da literatura)

Achttien RJ, Staal JB, Van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW, et al. Practice recommendations development group. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure: a dutch practice guideline. *Neth Heart J*. 2015;23(1):6-17.

Adsett J, Mullins R, Hwang R, Hogden A, Gibson E, Houlihan K, et al. Repeat six-minute walk tests in patients with chronic heart failure: are they clinically necessary? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:601–606.

Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4:CD012264.

Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;6: CD012264.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation*. 2004;110(5):588-636.

Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Safety and efficacy of exercise training in a patient awaiting heart transplantation while on positive intravenous inotropic support. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(4):259-61.

ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.

Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-9.

Bittner V. Determining prognosis in congestive heart failure: role of the 6-minute walk test. *Am Heart J*. 1999;138:593-6.

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure the rotterdam study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.

Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, et al. Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-58.

Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):230-289.

Braile DM, Godoy MF. History of heart surgery in the world. 1996. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(1):125-36.

Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-24.

Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed, Saunders Elsevier, 2011.

British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (BACPR). The BACPR standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation, 2nd edition, 2012.

Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013;17:556- 63.

Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996;110:325-332.

Colvin M, Smith JM, Hadley N, Skeans MA, Carrico R, Uccellini K, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant.* 2018;1:291-362.

Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):757-63.

Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151(2-3):242-50.

Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013;95(5):679-87.

Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail.* 2010;3(4):486-94.

Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(13):1591-7.

Forestieri P, Guizilini S, Peres M, Bublitz C, Bolzan DW, Rocco IS, et al. A cycle ergometer exercise program improves exercise capacity and inspiratory muscle function in hospitalized patients awaiting heart transplantation: a pilot study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(5):389-395.

Golwala H, Pandey A, Ju C, Butler J, Yancy C, Bhatt DL, et al. Temporal trends and factors associated with cardiac rehabilitation referral among patients hospitalized with heart failure: findings from get with the guidelines-heart failure registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):917-26.

Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1799-1806.

Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011;12:92.

Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 1):1-31.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-90

Hunt SA. Taking heart--cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med*. 2006;355(3):231-5.

Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight- walk distance product in health Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42:1080-5.

Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and prognostic significance of frailty in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *Transplantation*. 2016;100(2):429-36.

Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2017;103(3):184-189.

Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1: CD003331.

Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. the registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-1046.

Mann DL^b, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.

Mann DL^a. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100(9):999-1008.

Marzolini S, Grace SL, Brooks D, Corbett D, Mathur S, Bertelink R, et al. Time-to-referral, use, and efficacy of cardiac rehabilitation after heart transplantation. *Transplantation*. 2015;99(3):594-601.

Meyer FJ^b, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.

Meyer FJ^a, Zugck C, Haass M, Otterspoor L, Strasser RH, Kübler W, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(4):333-42

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.

Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.

Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J*. 2013;77(2):293-300

Paul E H R, Camarda R, Foley LL, Givertz MM, Cahalin LP. Case report: exercise in a patient with acute decompensated heart failure receiving positive inotropic therapy. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2011;22(2):13-8.

Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Cardiac rehabilitation section of the european association of cardiovascular prevention and rehabilitation. secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. a position paper from the cardiac rehabilitation section of the european association of cardiovascular prevention and rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(1):1-17.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189.

Piotrowicz R, Wolszakiewicz J. Cardiac rehabilitation following myocardial infarction. *Cardiol J*. 2008;15(5):481-7.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.

Powell R, McGregor G, Ennis S, Kimani PK, Underwood M. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019656.

Registro brasileiro de transplantes (RBT). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instuição no período: JANEIRO / SETEMBRO – 2018. Ano XXIV No 3. Acessado em www.abto.org.br

Ribeiro JP^a, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.

Ribeiro JP^b, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7.

Rogers C, Bush N. Heart failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin North Am*. 2015;50(4):787-99.

Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.

Sesso HD, Paffenbarger RS. Physical activity and coronary heart disease risk in Men. The Harvard Alumni Health Study. Circulation. 2000; 02: 975–980.

Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rödler S, Quittan M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. Clin Transplant. 2002;16(2):137-43.

Shiner CT, Woodbridge G, Skalicky DA, Faux SG. Multidisciplinary inpatient rehabilitation following heart and/or lung transplantation - examining cohort characteristics and clinical outcomes. PM R. 2019.

Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther. J. 2012;23(3):5-15

Shumway KE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. Adv Surg. 1966;2:265–84.

Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2011;37(5):576-83.

Soundarraaj D, Singh V, Satija V, Thakur RK. Containing the cost of heart failure management: a focus on reducing readmissions. Heart Fail Clin. 2017;13(1):21-28.

Squires^b RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. prog cardiovasc dis. 2011;53(6):429-36.

Squires^a RW, Leung TC, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(12):1295-300.

Stewart RA, Szalewska D, She L, Lee KL, Drazner MH, Lubiszewska B, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (surgical treatment for ischemic heart failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):335-43.

Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, et al. Cohen-Solal A. benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(10):721-30.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;27(4):CD003331.

Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, et al. American heart association council on nutrition, physical activity, and metabolism; american heart association council on clinical cardiology; american college of sports medicine. exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the american heart association council on nutrition, physical activity, and metabolism and the council on clinical cardiology. *Circulation.* 2007;115(17):2358-68.

Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation.* 1997;95(4):910-6.

Toscano G, Bottio T, Gambino A, Bagozzi L, Guariento A, Bortolussi G, et al. Orthotopic heart transplantation: the bicaval technique. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015;pii: mmv035.

Vaduganathan M^b, Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):271-6.

Vaduganathan M^a, Marti CN, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Classification of patients hospitalized for heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):277-83.

Ventura-Clapier R, De Sousa E, Veksler V. Metabolic myopathy in heart failure. *News Physiol Sci*. 2002;17:191-6.

Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2011;20(5):289-94.

Yacoub MH, Banner NA. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. *Transplant Rev*. 1989;3:1–29.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.

Yndestad A, Damås JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):83-92.

4. ESTUDO I (Manuscrito I em anexo)

Fraqueza muscular inspiratória determina resultados desfavoráveis em curto prazo no transplante cardíaco.

Inspiratory muscle weakness determines poor short-term outcomes for heart transplantation.

Isis Begot, MsC; Isadora S. Rocco, MsC Caroline Bublitz, PhD; Laion R.A. Gonzaga, MsC; Douglas Bolzan, PhD; Vinicius Batista Santos, PhD; João R. Breda, MD, PhD; Dirceu R. de Almeida, MD, PhD; Ross Arena, PhD; Walter J. Gomes, MD, PhD; Solange Guizilini, PhD.

Resumo

Objetivo: Determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar adversamente o curso clínico no pós-operatório de pacientes submetidos a TxC. **Método:** Vinte pacientes hospitalizados com IC submetidos ao TxC foram avaliados quanto a força muscular inspiratória e capacidade funcional antes do TxC. No pós-operatório foram avaliados o tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), taxa de reintubação e tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI). **Resultados:** A força muscular inspiratória como valor absoluto e previsto obteve correlação negativa significativa com o tempo de VMI ($r = -0,61$; $p = 0,0031$ e $r = -0,70$; $p = 0,0004$, respectivamente). Em relação ao tempo de permanência na UTI, apenas o valor absoluto e o previsto da $Pl_{\text{máx}}$ tiveram correlação significativa. A $Pl_{\text{máx}}$ absoluta apresentou uma correlação negativa com o tempo de permanência na UTI ($r = -0,58$; $p = 0,006$), enquanto o percentual do previsto obteve correlação negativa com o tempo de permanência na UTI ($r = -0,68$; $p = 0,0007$). Não foram observadas correlações entre a capacidade funcional pré-operatória e as características clínicas com tempo de VMI e o tempo de permanência na UTI. Pacientes com fraqueza muscular inspiratória apresentaram 1,6 a 2,0 vezes mais chances de tempo de VMI prolongada, reintubação e aumento do tempo de permanência na UTI. **Conclusão:** O prejuízo da $Pl_{\text{máx}}$ no pré-operatório esteve associado a piores desfechos em curto prazo após o TxC. Portanto, a força muscular inspiratória constitui um importante marcador prognóstico em pacientes submetidos ao TxC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; transplante cardíaco; força muscular respiratória; os resultados clínicos.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine preoperative patient-related risk factors that could adversely affect the postoperative clinical course patients undergoing heart transplantation (HT). **Method:** Twenty hospitalized patients with heart failure undergoing HT were evaluated according to respiratory muscle strength and functional capacity before HT; mechanical ventilation (MV) time, reintubation rate and intensive care unit (ICU) length of stay were tracked postoperatively. **Results:** Inspiratory muscle strength as absolute and percent-predicted values were significant negatively correlated with MV time ($r=-0.61$ and $r=-0.70$, respectively at $p<0.001$). With respect to ICU length of stay, only maximal inspiratory pressure (MIP) absolute and percent-predicted values were significant associated. The |MIP| absolute was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.58$ at $p=0.006$), whereas the percent-predicted |MIP| was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.68$ at $p=0.0007$). No associations were observed between preoperative functional capacity, age, sex and clinical characteristics with MV time and ICU length of stay in the cohort included in this study. Patients with respiratory muscle weakness had a 1.6 to 2.0-fold increased chance of prolonged MV, reintubation and delayed ICU length of stay. **Conclusion:** An impairment of preoperative MIP was associated with poorer short-term outcomes following HT. As such, inspiratory muscle strength is an important clinical preoperative marker in patients undergoing HT.

Keywords: Heart failure; cardiac transplantation; respiratory muscle strength; clinical outcomes.

4.1 Introdução

A IC é uma síndrome altamente prevalente e representa uma das principais causas de hospitalização, morbidade e mortalidade no mundo (Yancy et al, 2013). O TxC é considerado o padrão ouro para o tratamento da IC refratária terminal, principalmente a partir da década de 1980, com o advento de novas modalidades imunossupressoras (Anderson et al, 2017).

Nos receptores de TxC, a identificação precisa de todos os fatores que podem afetar o resultado em termos de recuperação funcional ou mortalidade é fundamental para adotar estratégias rápidas adequadas de reabilitação (Bagnato et al, 2016).

Pacientes com IC têm comprometimento da capacidade funcional, baixa qualidade de vida e fraqueza muscular, e o descondicionamento desempenha um papel importante na baixa capacidade nestes subgrupos de pacientes. Entretanto, não apenas os músculos periféricos estão envolvidos, mas também os músculos respiratórios (Neto et al, 2016). Além disso, estudos estabeleceram uma associação de redução da P_{lmáx}, com dano metabólico e estrutural às fibras diafragmáticas (Meyer et al, 2001).

Meyer et al (2000, 2001) mostraram que a força muscular respiratória tem sido caracterizada como um preditor independente do prognóstico da IC. A redução da força muscular respiratória, determinada pela P_{lmáx}, está relacionada à gravidade da IC, confirmada pelo comprometimento da P_{lmáx} associado à piora da classe funcional da NYHA.

Nesse contexto, hipotetizamos que características clínicas basais, diminuição da capacidade funcional e fraqueza muscular inspiratória poderiam influenciar o aparecimento de resultados adversos no pós-operatório de pacientes com IC submetidos ao TxC. Além disso, esses fatores poderiam orientar estratégias terapêuticas e de reabilitação mais efetivas neste subgrupo de pacientes (Bagnato et al, 2016). O objetivo deste estudo foi determinar os fatores de risco pré-operatórios relacionados ao paciente que poderiam afetar

adversamente o curso clínico no pós-operatório de pacientes submetidos a TxC.

4.2 Método

Este estudo observacional foi realizado entre outubro de 2013 e fevereiro de 2017, no Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo. Todos os aspectos éticos foram respeitados, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da instituição (**Anexo I**). Todos os indivíduos foram informados sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo II**).

Sujeitos

Para este estudo coorte prospectivo, foram recrutados pacientes hospitalizados com IC em estágio terminal submetidos ao TxC. Os critérios elegíveis foram aplicados da seguinte forma: ambos os sexos; idade entre 18 e 70 anos; e com diagnóstico de IC determinado pelos critérios clínico, confirmado pela ecocardiografia e estratificado segundo apresentação clínica (classes III e IV da NYHA).

Os critérios de exclusão foram: doença pulmonar obstrutiva crônica, confirmada por espirometria de acordo com a Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva - Gold (Vestbo et al, 2013), angina instável, arritmias atriais e ventriculares com comprometimento hemodinâmico, instabilidade hemodinâmica, síndrome coronariana aguda, morte intraoperatória, condições neuromusculares e psiquiátricas que poderiam influenciar no desempenho nos testes e condições não-cardíacas que limitassem o desempenho no exercício.

Procedimento cirúrgico

No intraoperatório, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de anestesia geral e ventilação mecânica invasiva (VMI). O procedimento cirúrgico seguiu o protocolo padrão, com acesso através de esternotomia mediana e canulação usual para circulação extracorpórea (CEC). Após o início da CEC, a cardiectomia do receptor foi realizada para que pudesse

ser completada simultaneamente com a chegada do coração doador. Todas as operações foram realizadas usando a técnica bicaval (Yacoub et al, 1989; Sarsam et al, 1993), primeira anastomose atrial esquerda sequenciada, geralmente seguida de anastomose da veia cava inferior, artéria pulmonar, aorta e veia cava superior. No final da cirurgia, os drenos torácicos mediastinais e pleurais usuais foram colocados. Antes de fechar o esterno, foram inseridos fios de marca-passo temporário.

Após o procedimento, todos os pacientes foram transferidos para a UTI, os cuidados pós-operatórios foram realizados de acordo com protocolos utilizados nas cirurgias cardíacas de rotina no serviço. A extubação foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido na UTI, seguida de ventilação mecânica não invasiva por 1 (uma) hora. Os drenos torácicos foram removidos o mais rápido possível, de acordo com o débito sanguíneo. O protocolo de imunossupressão incluiu: ciclosporina, azatioprina e metilprednisolona. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia endomiocárdica para monitorar a rejeição aguda durante a fase hospitalar.

Avaliação

Força muscular inspiratória

Um manômetro analógico (*Critical Med, Rio de Janeiro, RJ*) foi utilizado para determinação da P_{Imáx} no pré-operatório. Este protocolo foi realizado conforme descrito pela American Thoracic Society (ATS) (2002) e os valores das referências foram obtidos por meio das equações descritas por Neder et al (1999).

Capacidade funcional submáxima

A capacidade funcional submáxima foi determinada pelo TC6' realizado no pré-operatório de acordo com as Diretrizes da ATS (2002) e os valores de referência foram obtidos por meio das equações descritas por Soares-Pereira et al (2011).

Fatores relacionados ao paciente e desfechos clínicos

Dados demográficos e antropométricos foram obtidos na admissão e dados clínicos pelo ecocardiograma, pressão sistólica de arteria pulmonar (PSAP) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no pré-operatório. O tempo de VMI, taxa de reintubação e tempo de permanência na UTI e mortalidade foram registrados para todos os pacientes.

Análise estatística

A distribuição de normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta (n) e relativa (%). Variáveis semi contínuas e contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar a associação entre idade, força muscular inspiratória, PSAP, FEVE ou TC6' com tempo de VMI e tempo de permanência na UTI no pós-operatório. Um modelo de regressão logística foi realizado para avaliar o impacto da fraqueza muscular inspiratória ($PI_{máx} < 70\%$ do valor previsto) no tempo de VMI prolongado (> 48 horas), reintubação e tempo prolongado de permanência na UTI (> 6 dias). Valor de $p < 0,05$ foi usado para considerar significância estatística.

4.3 Resultados

Durante o período do estudo, 60 pacientes foram avaliados para elegibilidade, porém apenas 20 foram considerados para análise final. A progressão dos pacientes ao longo do estudo está indicada no fluxograma abaixo (**Figura 1**).

As características clínicas e antropométricas iniciais dos participantes estão resumidas na **Tabela 1**.

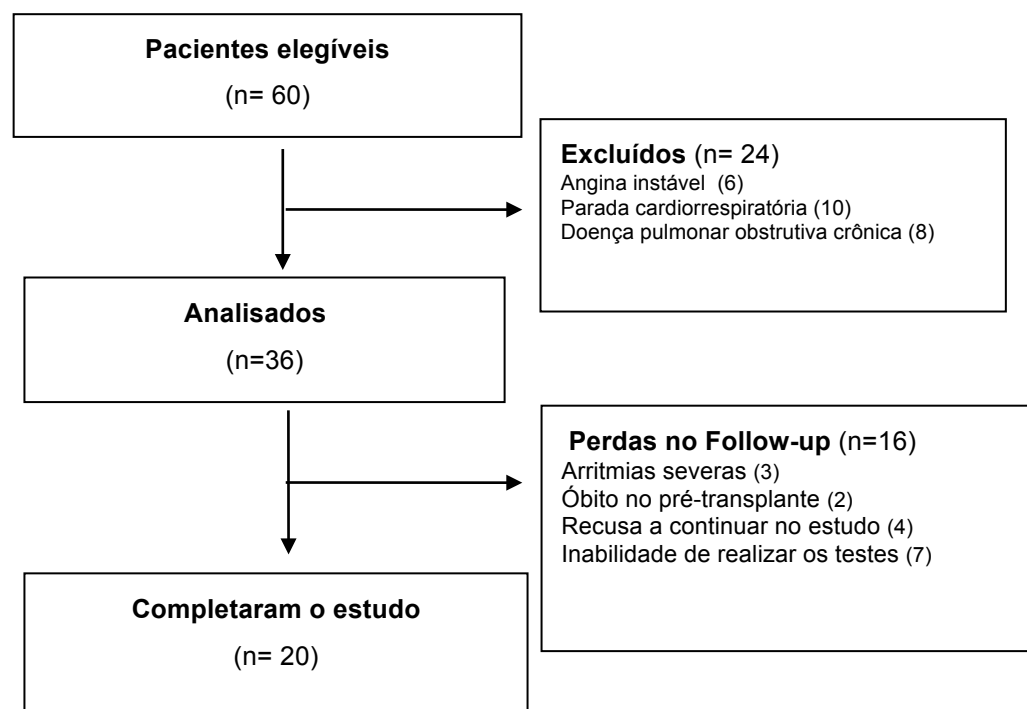


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características clínicas e antropométricas.

VARIÁVEIS	n=20
Idade (anos)	50,09 ± 10,8
Sexo (n)	
Masculino/feminino	14/6
FEVE (%)	26,09 ± 7,70
PSAP (mmHg)	47,33 (10,53)
Etiologia da IC	
Isquêmica % (n)	20 (4)
Chagásica, %(n)	40 (8)
Valvar, %(n)	15 (3)
Outras, %(n)	25 (5)
TC6'(metros)	255,93 ± 80,69
% previsto	45,36 ± 13,85
 Plmáx (cmH₂O)	77,62 ± 25,08
% previsto	73,43 ± 21,73
Fraqueza muscular inspiratória, %(n)	42,9 (9)
(Plmáx <70% do valor previsto)	
Tempo de CEC (minutos)	132,8 ± 21,1
Tempo de VMI (horas)	110,9 ± 11,5
Tempo de UTI no pós-operatório (dias)	10,7 ± 6,6
Medicamentos	
IECA (mg/dia)	20,2 ± 16,74
Furosemida (mg/dia)	30,45 ± 10,24
Dobutamina (µg/kg/min)	8,02 ± 3,81

Dados expressos em média ± desvio padrão. TC6' – teste de caminhada de 6 minutos; CEC – circulação extracorpórea; UTI – unidade de terapia intensiva; IC – insuficiência cardíaca; FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo; Plmáx – pressão inspiratória máxima; VMI – ventilação mecânica invasiva; PSAP – pressão sistólica de artéria pulmonar; IECA – inibidor de enzima conversora de angiotensina.

O valor absoluto e previsto da força muscular inspiratória obteve correlação negativa e significativamente forte com o tempo de VMI ($r = -0,61$; $p = 0,0031$ e $r = -0,70$; $p = 0,0004$, respectivamente, **Figura 2**). Em relação ao tempo de permanência na UTI, somente o valor absoluto e previsto da $Pl_{\text{máx}}$ foram significativamente correlacionados. A $Pl_{\text{máx}}$ absoluta foi negativamente correlacionada com o tempo de permanência na UTI ($r = -0,58$; $p = 0,006$, **Figura 3**), enquanto o percentual do previsto da $Pl_{\text{máx}}$ apresentou correlação negativa com o tempo de permanência na UTI ($r = -0,68$; $p = 0,0007$, **Figura 3**). Não foram observadas associações entre idade, PSAP, FEVE ou TC6' com tempo de VMI e tempo de internação na UTI no pós-operatório desses pacientes.

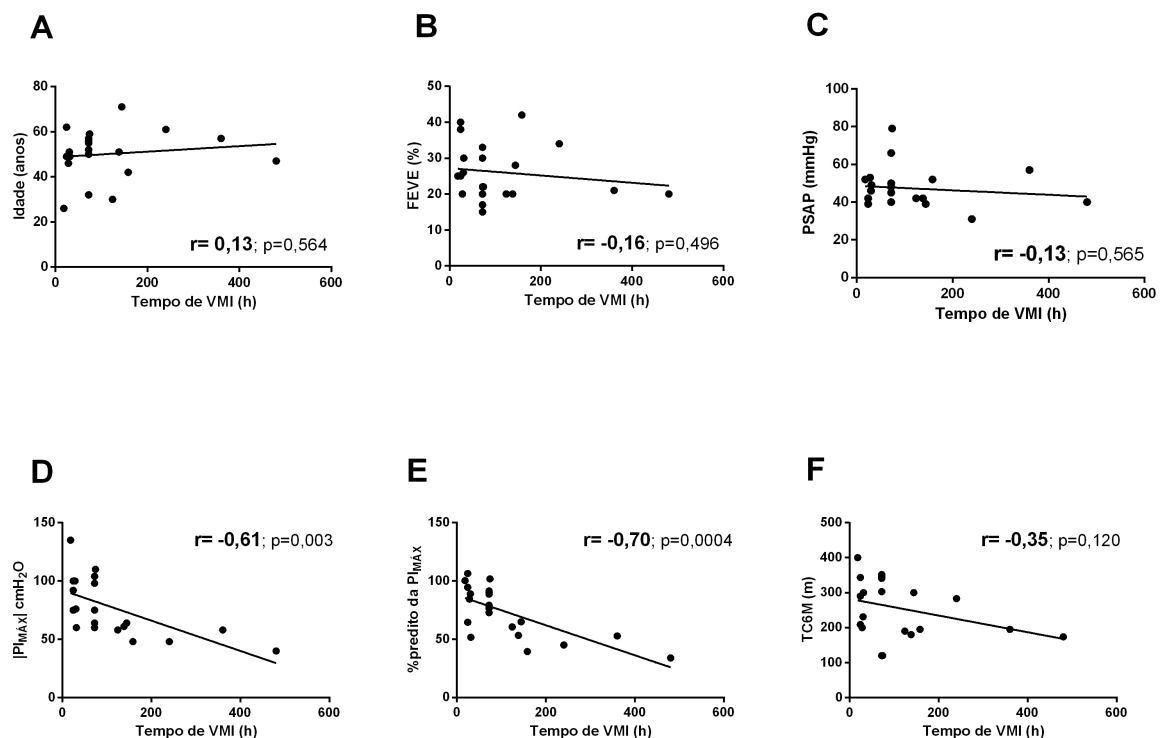


Figura 2 – Fatores clínicos correlacionados com o tempo de ventilação mecânica invasiva. **A.** Idade; **B.** FEVE: Fração de ejeção de ventrículo esquerdo; **C.** PSAP: Pressão sistólica de artéria pulmonar; **D.** $Pl_{\text{máx}}$: Pressão inspiratória máxima; **E.** Porcentagem do previsto da $Pl_{\text{máx}}$; **F.** TC6': Teste de caminhada dos 6 minutos.

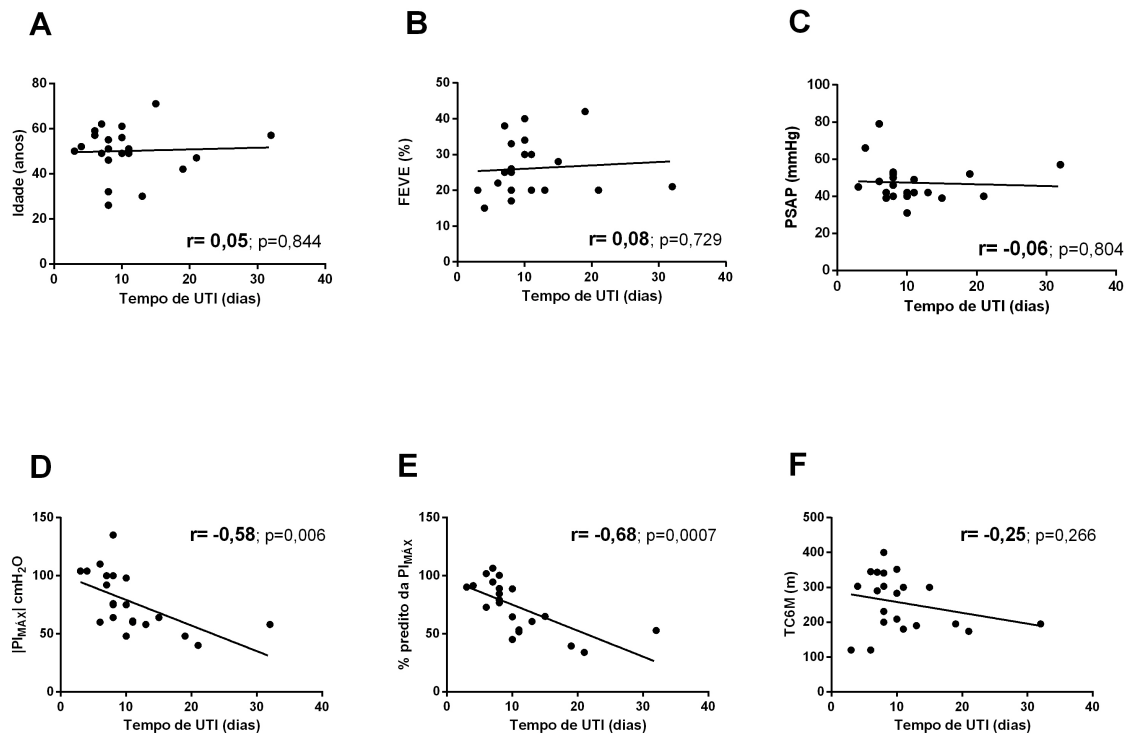


Figura 3 – Fatores clínicos correlacionados com tempo de permanência na UTI. **A.** Idade; **B.** FEVE: Fração de ejeção de ventrículo esquerdo; **C.** PSAP: Pressão sistólica de artéria pulmonar; **D.** $P_{\text{Imáx}}$: Pressão inspiratória máxima; **E.** Porcentagem do previsto da $P_{\text{Imáx}}$; **F.** TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos.

Em uma análise univariada para razão de chances (odds ratio), a fraqueza muscular inspiratória foi significativamente associada a maior risco de VMI prolongada, reintubação e maior tempo de permanência na UTI (**Tabela 2**, $p < 0,05$).

Tabela 2 - Odds ratio de fraqueza muscular inspiratória, independentemente dos desfechos em curto prazo

Eventos	Fraqueza muscular inspiratória	
	Odds ratio (95% IC)	valor p
VMI prolongada	1,8 (1,21-2,64)	0,0056
Reintubação	1,6 (1,01-2,39)	0,044
Tempo prolongado na UTI	2,0 (1,39-2,81)	0,0006

VMI: ventilação mecânica invasiva; UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança.

Nos dados da amostra, foram observados 5 (cinco) óbitos até 30 dias do pós-operatório, e 3 (três) desses pacientes apresentavam fraqueza muscular inspiratória no pré-operatório.

4.4 Discussão

Nossos achados revelaram que a presença de fraqueza muscular inspiratória esteve associada com pelo menos 1,6 vezes mais chance de evoluir com piores desfechos clínicos após o TxC.

A avaliação da Plm_{máx} no pré-operatório é de grande importância clínica, por ser uma ferramenta fácil, prática, não invasiva e segura no ambiente hospitalar (Black et al, 1969). Embora a Plm_{máx} dependa da cooperação dos pacientes, as medidas repetidas revelaram boa reprodutibilidade. Este teste pode ser aplicado amplamente em pacientes hospitalizados durante o teste de rotina da função pulmonar. Outra vantagem é a possibilidade de estratificação de risco independente da capacidade do paciente de caminhar ou andar de bicicleta (Black et al, 1969).

Evidências apontam que a força muscular respiratória comprometida está freqüentemente presente em pacientes com IC, possivelmente refletindo o

aumento do trabalho respiratório. A congestão pulmonar crônica ocorre secundária à disfunção do ventrículo esquerdo causando um padrão ventilatório restritivo, sobrecarregando os músculos respiratórios (Kelley et al, 2017).

Além dos fatores supracitados, o fator mecânico que envolve a fraqueza do músculo inspiratório pode ocorrer devido ao descondicionamento, apontando para a proteólise do músculo esquelético. Uma desordem muscular generalizada está ainda associada ao estresse oxidativo e à ativação de vias pró-inflamatórias freqüentemente presentes em pacientes com IC (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015). Este processo é descrito como sarcopenia, um distúrbio muscular esquelético que prejudica a função dos músculos esqueléticos e respiratórios, resultando em um declínio funcional adicional (Kinugasa et al, 2017). Além disso, observa-se uma mudança nos tipos de fibras musculares à medida que a gravidade da IC aumenta (Opasich et al, 1999).

Tukinov e seus colaboradores (1997) investigaram a fraqueza muscular respiratória em pacientes com IC, e encontraram um menor percentual de fibras musculares do tipo II e um maior de fibras musculares do tipo I no diafragma em comparação com indivíduos saudáveis. Essa alteração parece ser uma adaptação induzida pela IC devido à produção de maiores níveis de endurance às custas de uma menor força e potência muscular inspiratória (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015).

Autores sugerem que o rastreamento de pacientes de acordo com a força muscular inspiratória poderia detectar melhor o impacto da IC na disfunção muscular. De fato, no presente estudo, nossos resultados revelaram que 42,9% dos pacientes com IC terminal apresentaram fraqueza muscular respiratória, ou seja, $P_{lm\acute{a}x}$ abaixo de 70% do previsto. Esse nosso achado corrobora com estudos prévios que indicam uma incidência de 30 a 50% de fraqueza muscular respiratória em pacientes com IC (Dall'Ago et al, 2006; Ribeiro et al, 2009).

Neste cenário, um maior tempo de evolução da disfunção cardíaca pode ter como consequência maiores complicações. Em particular, o fator idade poderia contribuir para um baixo status funcional. Vários estudos demonstraram uma redução progressiva da $P_{lm\acute{a}x}$ entre 0,8 e 2,7 cmH₂O por ano em idosos (Enright et al, 1994; Diaz et al, 2014). Os idosos costumam apresentar comprometimento

cognitivo, condição de fragilidade e um número significativo de comorbidades combinadas. Portanto, a idade é comumente um fator de risco para eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes clínicos ou cirúrgicos tratados com IC. No entanto, os achados do presente estudo não mostraram associação entre idade e tempo de VMI ou tempo de permanência na UTI. Estes resultados podem envolver outros mecanismos compensatórios que poderiam ser responsáveis por esses desfechos em curto prazo após o TxC.

A redução na FEVE pode explicar o desarranjo mecânico cardiopulmonar e as alterações sistêmicas da IC. Estudos prévios demonstraram que pacientes internados com FEVE reduzida exibem baixa capacidade funcional e pior força muscular inspiratória (Forestieri et al, 2016). No entanto, pacientes com IC evoluem com mecanismos sistêmicos compensatórios, como a tolerância à pressão vascular pulmonar elevada durante o esforço e o controle da resistência vascular periférica, que não estão necessariamente relacionados ao grau de FEVE (Litchfield et al, 1982). Embora a FEVE tenha sido reconhecida como importante marcador prognóstico após cirurgia cardíaca (Messaoudi et al, 2009), essa variável não tem expressão no TxC. Ainda que a disfunção ventricular esquerda possa apresentar alterações sistêmicas, os mecanismos compensatórios estão mais relacionados ao prognóstico do que com a FEVE, principalmente no TxC, quando o coração doente é substituído. Da mesma forma, no presente estudo nossos resultados mostraram que a FEVE não se correlacionou com o tempo de VMI e tempo de permanência na UTI. Meyer et al (2001) demonstraram que o poder de predição de sobrevivência da FEVE poderia ser melhor combinado com $PI_{máx}$ e pico de captação de oxigênio em pacientes com IC. Estes autores demonstraram também que a $PI_{máx}$ foi capaz de predizer prognóstico independentemente da classe funcional da NYHA.

Para atender aos mecanismos únicos subjacentes ao curso da IC, estudos recentes abordaram a importância de investigar a hipertensão pulmonar. Bursi et al (2012) demonstraram que a PSAP prediz fortemente a mortalidade e é um marcador prognóstico incremental e clinicamente relevante, independentemente dos preditores conhecidos de desfechos em pacientes com IC. Dentro da possibilidade de modulação vascular na presença de hipertensão pulmonar, o

presente estudo investigou se a PSAP estaria associada a desfechos em curto prazo. Entretanto, no presente estudo não observamos correlação entre essas variáveis e isso pode ser explicado pelo perfil mais grave dos pacientes; a maioria dos participantes apresentavam uma condição mais avançada de IC e, portanto, níveis mais altos de PSAP.

A gravidade da progressão da doença no presente estudo pode ser confirmada pelos pacientes com classe funcional da NYHA em torno de III e IV. Filusch et al (2011) demonstraram que em uma grande coorte de pacientes com IC (n = 5.532), a força muscular inspiratória encontrava-se progressivamente comprometida de acordo com a piora das classes funcionais da NYHA. Os autores identificaram que os pacientes com classe I da NYHA têm uma força significativamente maior em comparação com aqueles de todas as outras classes funcionais. Os pacientes com classe funcional IV têm uma força muscular respiratória significativamente reduzida quando comparado com aqueles em outras classes. (Filusch et al, 2011; Cahalin et al, 2015). Essas suposições revelaram que pacientes com pior classe funcional e menor força muscular respiratória apresentaram comprometimento da capacidade funcional e do desempenho físico. A capacidade funcional submáxima em pacientes com IC submetidos ao TxC tem sido avaliada pelo TC6'. Frequentemente escolhido para a prática clínica, o TC6' é um teste fácil de realizar, tem a capacidade de diferenciar o impacto clínico das terapias, um poder prognóstico difundido e melhor tolerância do que um teste de exercício incremental máximo (Shoemaker et al, 2012).

Stewart et al (2014) indicaram que pacientes com disfunção ventricular esquerda que caminharam menos de 300 metros no pré-operatório durante o TC6' evoluíram com desfechos desfavoráveis após cirurgia de revascularização do miocárdio. Não obstante, os achados do presente estudo não observaram associação entre a distância do TC6' e tempo de VMI ou tempo de permanência na UTI. Da mesma forma, Rocco et al (2018) identificaram que o TC6' não foi capaz de prever desfechos em curto prazo após a cirurgia revascularização do miocárdio, a menos que os pacientes tivessem uma deficiência clara da DTC6'. Estes autores demonstraram que a avaliação da captação de oxigênio seria mais

precisa para detectar risco no pós-operatório, especialmente porque a troca gasosa e a análise ventilatória fornecem dados mais substanciais sobre mecanismos compensatórios, tolerância a pressões pulmonares arteriais elevadas e desempenho ventilatório.

Estudos anteriores confirmaram a associação entre ineficiência ventilatória, medida pela razão entre ventilação e produção de dióxido de carbono e fraqueza muscular inspiratória, verificada pelo prejuízo na $Pl_{m\acute{a}x}$ (Neves et al, 2014). Vários protocolos de treinamento muscular inspiratório foram capazes de melhorar a eficiência ventilatória, especialmente naqueles pacientes com IC avançada (Dall'Ago et al, 2006; Cahalin et al, 1997; Salazar-Martínez et al, 2017).

Independentemente da complexidade dos parâmetros a serem avaliados no período pré-operatório de TxC, a força muscular inspiratória, ou seja, $Pl_{m\acute{a}x}$, parece refletir uma adaptação global secundária a IC refratária. O presente estudo identificou que o principal parâmetro capaz de detectar maiores chances de desfechos em curto prazo após o TxC foi a $Pl_{m\acute{a}x}$. A presença de fraqueza muscular inspiratória foi associada com uma chance de 1,6 vezes maior de reintubação, 1,8 vezes a probabilidade de VMI prolongada e 2,0 vezes maior chance de prolongar a permanência na UTI no pós-operatório.

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, período prolongado de VMI é definido atualmente como um tempo maior que 24 a 48 horas de suporte ventilatório mecânico invasivo (Kimura et al, 2008). Em pacientes com IC no pré-operatório de TxC, fraqueza muscular respiratória já está estabelecida mesmo antes do paciente ter sido submetido a VMI (Forestieri et al, 2016). Estudo anterior identificou que o treinamento muscular respiratório no pré-operatório beneficia pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização, com consequente menor incidência de complicações pulmonares, e menor tempo de VMI (Gomes et al, 2017). Essas suposições sugerem que um prejuízo na $Pl_{m\acute{a}x}$ no pré-operatório está associado ao tempo prolongado de VMI no pós-operatório.

Para nosso conhecimento este foi o primeiro estudo com intuito de investigar diretamente a associação entre a fraqueza muscular inspiratória pré-operatória e sua relação com desfechos em curto prazo no pós-operatório de pacientes hospitalizados submetidos ao TxC. Estudos apontaram o surgimento de

atrofia muscular diafragmática após 18 a 69 horas de VMI (Levine et al, 2008; Diaz et al, 2014). Camkiran et al (2015) analisaram pacientes no pós-operatório de TxC e constataram que os pacientes evoluíram com maior tempo de VMI (123,8 horas) e, conseqüentemente, aumentaram o tempo de permanência na UTI (19,8 dias). Este estudo corrobora com nossos achados, onde pacientes com maior tempo de VMI (110,9 horas) também evoluíram com um tempo prolongado de internação na UTI (10,7 dias).

Um estudo anterior encontrou uma associação negativa significativa entre Plmáx e proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio e contagem de leucócitos. Além da compensação mecânica, esses pesquisadores concluíram que a fraqueza muscular inspiratória pode ser um marcador do processo fisiopatológico metabólico e inflamatório na IC (Van der Palen e outros, 2004; Cahalin e outros, 2015).

O cenário atual expressa a fraqueza muscular inspiratória como uma manifestação clínica importante da gravidade das adaptações da IC de interdependência dos sistemas cardíaco e respiratório, e também a revela como uma ferramenta prognóstica substancial (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015). Dessa forma, o presente estudo corrobora com evidências prévias, que sugerem que a melhora da força muscular inspiratória antes da cirurgia cardíaca de rotina é capaz de reduzir as complicações da função pulmonar pós-operatória, diminuir o tempo de VMI e o tempo de internação hospitalar (Hulzebos et al, 2006), agregando também melhores resultados no pós-operatório imediato em pacientes submetidos ao TxC.

4.5 Limitação

A maior limitação do presente estudo foi a ausência de maior número de pacientes. Embora tenhamos registrado óbito de alguns pacientes, não foi o suficiente para permitir a análises adicionais do desfecho mortalidade.

4.6 Conclusão

O prejuízo na Plmáx no pré-operatório esteve associado a piores desfechos em curto prazo após o TxC. Portanto, a força muscular inspiratória constitui um importante marcador prognóstico em pacientes submetidos ao TxC.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo à pesquisa por seu apoio financeiro com a bolsa de estudo.

4.7 Referências

American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518–624.

Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4: CD012264.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.

Bagnato S, Minà C, Sant'Angelo A, Boccagni C, Prestandrea C, Caronia A, et al. Occurrence of neuropathies in patients with severe heart failure before and after heart transplantation. *Neurol Sci*. 2016;37(3):393-401.

Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.

Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):222-31.

Cahalin LP, Arena RA. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):149-72.

Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther*. 1997;77(8):830-8.

Camkiran Firat A, Komurcu O, Zeyneloglu P, Turker M, Sezgin A, Pirat A. Early postoperative pulmonary complications after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1214-6.

Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63

Díaz MC, Ospina-Tascón GA, Salazar C BC. Respiratory muscle dysfunction: a multicausal entity in the critically ill patient undergoing mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(2):73-7.

Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):430-8.

Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2011;150(2):182-5.

Forestieri P, Guizilini S, Peres M, Bublitz C, Bolzan DW, Rocco IS, et al. A cycle ergometer exercise program improves exercise capacity and inspiratory muscle function in hospitalized patients awaiting heart transplantation: a pilot study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(5):389-395.

Gomes Neto M, Martinez BP, Reis HF, Carvalho VO. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017;31(4):454-464.

Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):191-207.

Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Sanui M, Yamaguchi A, Ino T, et al. Risk factors for prolonged mechanical ventilation following surgery for acute type a aortic dissection. *Circ J.* 2008;72(11):1751-7.

Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2017;103(3):184-189.

Lavietes MH, Gerula CM, Fless KG, Cherniack NS, Arora RR. Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. *Chest.* 2004;126(3):838-44.

Litchfield RL, Kerber RE, Bengtson JW, Mark AL, Sopko J, Bhatnagar RK, et al. Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation.* 1982;66(1):129-34.

Messaoudi N, De Cock J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):35-9.

Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103(17):2153-8.

Meyer FJ, Zugck C, Haass M, Otterspoor L, Strasser RH, Kübler W, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2000;95(4):333-42.

Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719–27.

Neto MG, Martinez BP, Conceição CS, Silva PE, Carvalho VO. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(6):395-401.

Neves LM, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(1):1-8.

Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J*. 1999;20(16):1191-200.

Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.

Rocco IS, Viceconte M, Pauletti HO, Matos-Garcia BC, Marcondi NO, Bublitz C, et al. Oxygen uptake on-kinetics during six-minute walk test predicts short-term outcomes after off-pump coronary artery bypass surgery. *Disabil Rehabil*. 2017:1-7.

Salazar-Martínez E, Gatterer H, Burtcher M, Naranjo Orellana J, Santalla A. Influence of inspiratory muscle training on ventilatory efficiency and cycling performance in normoxia and hypoxia. *Front Physiol*. 2017;8:133.

Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1993;8(3):344-9.

Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):5-15.

Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.

Stewart RA, Szalewska D, She L, Lee KL, Drazner MH, Lubiszewska B, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2014;2(4):335-43.

Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*. 1997;95(4):910-6.

Van der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP, et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax*. 2004;59(12):1063-7.

Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.

Yacoub MH, Banner NA. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. *Transplant Rev*. 1989;3:1-29

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

ESTUDO II (Manuscrito II em anexo)

Reabilitação cardiovascular baseada em exercício no pré e pós-operatório de pacientes hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: estudo controlado randomizado.

Pre- and postoperative exercise-based cardiac rehabilitation in hospitalized patients undergoing heart transplantation: a randomized controlled trial.

Isis Begot, MsC; Caroline Bublitz, PhD; Isadora S. Rocco, MsC; Patrícia Forestieri, MsC; Douglas Bolzan, PhD; Vinicius Batista Santos, PhD; João R. Breda, MD, PhD ; Dirceu R. de Almeida, MD, PhD; Ross Arena, PhD; Walter J. Gomes, MD, PhD; Solange Guizilini, PhD.

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos de um modelo de RCV intra-hospitalar, na capacidade funcional, força muscular inspiratória e desfechos clínicos em pacientes com IC, iniciados no pré e continuados no pós-operatório de TxC. **Método:** Dezesesseis pacientes submetidos ao TxC foram randomizados e alocados em dois grupos: 1) Grupo Controle (n = 7) - protocolo convencional; e 2) Grupo de Intervenção (n = 9) - treinamento de exercício em cicloergômetro estacionário. Foi realizada a avaliação da capacidade funcional por meio do TC6' e avaliação da força muscular inspiratória determinado a PImáx, em três momentos diferentes: no período basal (admissão hospitalar), pré-TxC e pós-TxC. **Resultados:** O grupo controle demonstrou um aumento na distância do TC6' entre o período basal (218,2 ± 68,8 metros) vs pós-TxC no momento da alta hospitalar (278,0 ± 64,0 metros; p = 0,005). Entretanto, o grupo intervenção demonstrou um aumento significativo na distância no TC6' comparado com o basal (220,7 ± 87,4 metros) vs período pré-TxC (287,8 ± 88,1 metros; p = 0,0004) e vs pós-TxC (450,8 ± 76,2 metros; p = 0,0001). Quando os grupos foram comparados, o grupo intervenção apresentou maior distância em relação ao grupo controle no momento pré-TxC e no pós-TxC (p < 0,001). Na avaliação da força muscular inspiratória não foram observadas diferenças significantes no grupo controle. O grupo de intervenção demonstrou uma melhora significativa na PImáx comparado ao basal (-60,4 ± 17,5 cmH₂O) vs pré-TxC (-90,8 ± 24,1 cmH₂O; p = 0,0001) e vs pós-TxC, ou seja, na alta hospitalar (-83,7 ± 20,0 cmH₂O; p = 0,001). Quando os grupos foram comparados, o grupo intervenção teve uma melhora significativamente maior na PImáx no pré-TxC (-90,8 ± 24,1 cmH₂O) em relação ao grupo controle (-65,4 ± 14,1 cmH₂O; p = 0,006). Nenhuma outra diferença significativa foi observada. **Conclusão:** Um programa de RCV baseada em exercício intra-hospitalar utilizando cicloergômetro estacionário no pré e continuado no pós-operatório foi capaz de melhorar a capacidade funcional e a força muscular inspiratória em pacientes com IC em fase terminal submetidos ao TxC. **Registro de Ensaio Clínico:** 74619617.3.0000.5505. **Palavras-chave:** Transplante Cardíaco, Reabilitação Cardíaca, Insuficiência Cardíaca, Cicloergômetro, Força muscular inspiratória.

Abstract

Objective: To evaluate the effects of an inpatient cardiac rehabilitation (CR) model on functional capacity, inspiratory muscle function and clinical outcomes in patients with heart failure, started in the pre and continued at postoperative of heart transplantation (HT). **Methods:** Sixteen patients undergoing HT were randomized and allocated into two groups: 1) Control Group (n=7) – conventional protocol; and 2) Intervention Group (n=9) – stationary cycloergometer exercise training. Functional capacity was measured by the six-minute walk test (6MWT) and inspiratory muscle strength assessed by manovacuometry, during baseline, pre-HT and post-HT. **Results:** The control group demonstrated an increase in 6MWT distance between baseline (218.2 ± 68.8 meters) vs post-HT, at discharge (278.0 ± 64.0 meters, $p=0.005$). Otherwise, the intervention group demonstrated a significant increase in 6MWT distance comparing the baseline (220.7 ± 87.4 meters) with pre-HT time (287.8 ± 88.1 meters; $p=0.0004$) and post-HT (450.8 ± 76.2 meters; $p=0.0001$). When the groups were compared, the intervention group had a greater distance compared to control group in the pre-HT and post-HT ($p<0.001$). In the assessment of inspiratory muscle strength, no significant differences were observed in the control group. The intervention group demonstrated a significant improvement in the maximal inspiratory pressure (MIP) comparing the baseline (-60.4 ± 17.5 cmH₂O): vs pre HT (-90.8 ± 24.1 cmH₂O; $p=0.0001$) and vs post-HT, i.e. at discharge (83.7 ± 20.0 cmH₂O; $p=0.001$). When the groups were compared, the intervention group had a significant greater improvement in MIP in the pre-HT (-90.8 ± 24.1) compared to the control group (-65.4 ± 14.1 cmH₂O; $p=0.006$). No other significant differences were observed. **Conclusion:** A pre and postoperative exercise-based CR inpatient-program was able to improve functional capacity and inspiratory muscle strength in end-stage HF patients undergoing HT. **Clinical Trial registration:** 74619617.3.0000.5505

Keywords: Cardiac Transplantation, Cardiac Rehabilitation, Heart Failure, Cycle ergometer, Inspiratory muscle strength.

5.1 Introdução

O TxC é o tratamento padrão-ouro para pacientes selecionados com IC em estágio final, quando a terapia medicamentosa tem sido incapaz de deter a progressão da doença subjacente (Anderson et al, 2017).

A redução da capacidade de exercício é comum após o TxC, que inclui fraqueza muscular periférica e respiratória. Essa redução da tolerância ao exercício está relacionada, em parte, à imunossupressão, à disfunção do enxerto, ao descondicionamento cardíaco devido a longas internações hospitalares, repouso prolongado no leito e a inatividade (Didsbury et al, 2013).

Evidências sugerem que a RCV baseada em exercício em receptores de TxC pode ser eficaz na reversão das consequências fisiopatológicas associadas à desnervação cardíaca, prevenindo efeitos adversos induzidos pela imunossupressão, disfunção endotelial e doença arterial coronariana. Além disso, a RCV melhora a capacidade de exercício e a qualidade de vida relacionada à saúde e pode reduzir a mortalidade em longo prazo (Anderson et al, 2017; Sagar et al, 2015; Didsbury et al, 2013; Schmidt et al, 2002).

Um programa de exercício precoce pode ser benéfico no período inicial logo após o TxC, e diretrizes recentes sugerem 4 a 10 dias como um período de espera "preferível" após o TxC para o início de um programa de RCV (Piepoli et al, 2010). Entretanto, na prática clínica o tempo relatado em estudos anteriores para iniciar um programa de RCV frequentemente excede um ano após TxC (Anderson, et al 2017; Marzolini et al, 2015).

Poucos estudos avaliaram o impacto de um programa de exercício em indivíduos durante o período de internação hospitalar para o procedimento de TxC (Kobashigawa et al, 1999; Forestieri et al, 2016). Além disso, existe uma lacuna na literatura em comparar as estratégias de reabilitação, incluindo o efeito da "pré-reabilitação" realizada antes da cirurgia com intuito de reverter a fragilidade pré-operatória e possivelmente melhorar os resultados pós-operatórios. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um modelo de RCV intra-hospitalar, na capacidade funcional, força muscular inspiratória e desfechos clínicos em pacientes com IC, iniciado no pré e continuados no pós-operatório de TxC.

5.2 Método

Estudo controlado randomizado, de acordo com as diretrizes do CONSORT, foi realizado entre agosto de 2015 e fevereiro de 2017, no Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo, Brasil. Todos os aspectos éticos foram respeitados, com a aprovação Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da instituição (**Anexo I**) e os indivíduos foram informados sobre o estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo II**). O estudo foi registrado no *Clinical Trial Internacional Registration* (74619617.3.0000.5505) (**Anexo III**).

Sujeitos

Pacientes hospitalizados com IC em estágio terminal e listados para fila de TxC foram recrutados. Os pacientes foram considerados elegíveis de acordo com os seguintes critérios: ambos os sexos; entre 18 e 70 anos de idade; e com diagnóstico de IC determinado pelos médicos de referência com base na apresentação clínica (classes III e IV da NYHA) e confirmado por ecocardiografia.

Pacientes com angina instável, síndromes coronarianas agudas, arritmias atriais e ventriculares com comprometimento hemodinâmico, instabilidade hemodinâmica, morte intra-operatória, condições neuromusculares e psiquiátricas que poderiam interferir com o desempenho nos testes, condições não cardíacas que limitam o desempenho no exercício, incapacidade de completar protocolo de exercício no grupo de intervenção e acidente vascular cerebral foram excluídos.

Randomização e alocação

Os pacientes foram randomizados no pré-operatório em dois grupos: 1) **Grupo Controle** - protocolo convencional; e 2) **Grupo de Intervenção** - programa de exercícios em cicloergômetro estacionário. Um sistema de computador (random.com) gerou aleatoriamente a sequência de alocação. O mesmo profissional de saúde, cego para a alocação dos grupos, realizou avaliação de todos os indivíduos. Nenhuma interação entre os indivíduos nos dois grupos ocorreu ao longo do estudo. Os protocolos de treinamento foram sempre realizados por profissional de saúde treinado, cego para alocação de pacientes.

Procedimentos cirúrgicos

No intra-operatório, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de anestesia e VMI. O procedimento técnico seguiu o protocolo padrão, com acesso por esternotomia mediana e canulação usual para circulação extracorpórea (CEC). Após o início da CEC, a cardiectomia do receptor foi realizada para que pudesse ser completada simultaneamente com a chegada do coração doador. Todas as cirurgias foram realizadas usando a técnica bicaval (Yacoub et al., 1989; Sarsam et al., 1993), primeiro anastomose atrial esquerda sequenciada, geralmente seguida de anastomose da veia cava inferior, artéria pulmonar, aorta e veia cava superior. No final da cirurgia, os drenos pleurais e mediastinais usuais foram colocados e exteriorizados por via subxifoide. Antes do fechamento do esterno, foram inseridos fios de marca-passo epimiocárdicos temporários.

Manejo no pós-operatório

Após o procedimento, todos os pacientes foram transferidos para a UTI. Os pacientes foram ventilados em volume assistido-controlado, volume corrente de 6-8 mL / kg de peso corporal previsto, pressão positiva expiratória final (PEEP) de 10 cm H₂O e uma fração inspirada de oxigênio necessária para manter saturação de oxigênio acima de 90%. A extubação orotraqueal foi realizada segundo o protocolo estabelecido na UTI, em seguida todos os pacientes foram submetidos a ventilação mecânica não invasiva por 1 (uma) hora. No pós-operatório, os cuidados foram realizados por uma equipe multiprofissional especializada em cardiologia. O protocolo dos dois grupos foi retomado 24 horas após a chegada na UTI, respeitando a estabilidade clínica dos pacientes. Os drenos do mediastino foram removidos o mais precocemente possível, de acordo com o débito observado. O protocolo de imunossupressão foi realizado com ciclosporina, micofenolato e prednisolona. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia endomiocárdica para monitorar a rejeição aguda durante a fase hospitalar. O protocolo analgésico foi administrado com 100 mg de cloridrato de tramadol 3 vezes ao dia.

Protocolo do estudo

O protocolo do estudo foi iniciado 72 horas após a admissão hospitalar ou

estabilização clínica. O protocolo foi constituído de um treinamento pré-reabilitação no período pré-transplante cardíaco (RCV pré-TxC) e continuado com um programa de RCV baseado em exercício no período pós-transplante cardíaco (Pós-TxC) até a alta hospitalar.

Os dois grupos de pacientes (controle e intervenção) foram submetidos a diferentes protocolos de exercícios, aplicados duas vezes ao dia durante a internação. Independentemente da alocação do grupo, todos os pacientes eram capazes de caminhar por curtas distâncias (por exemplo: da cama para o banheiro) e foram instruídos a sentar-se em uma poltrona pelo menos 2 (duas) vezes ao dia fora das sessões. Os pacientes foram familiarizados com a escala de Índice de Percepção de Esforço de Borg (IPEB) realizados antes de cada sessão e foram instruídos a se exercitarem em uma escala de IPEB de 3-4 (escala 0-10), correspondendo a uma intensidade de exercício leve a moderada de acordo com as recomendações atuais (Begot et al, 2015; Forestieri, et al 2016).

Grupo de Controle - cada sessão consistiu de exercícios de respiração e exercícios ativos globais dos membros superiores e inferiores na posição sentada e vertical.

Grupo Intervenção - cada sessão incluiu exercício de bicicleta ergométrica estacionária (Mini bike E5, Acte Brasil - extremidade inferior) por 20 minutos. O protocolo foi realizado de forma intermitente com 5 (cinco) períodos; cada período consistiu de 3 (três) minutos de ciclismo seguidos de 1 (um) minuto de descanso, conforme o protocolo publicado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa (Forestieri et al, 2016).

Durante a aplicação dos protocolos para ambos os grupos, variáveis como: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), eletrocardiograma (ECG) e IPEB foram monitoradas.

Avaliação

Todos os sujeitos foram avaliados em relação à capacidade funcional submáxima e força muscular inspiratória em três momentos distintos: 1º) *Basal*: após 72 horas de internação hospitalar e / ou estabilização clínica; 2º) *RCV pré-TxC*: pré-reabilitação durante a espera do TxC; 3º) *RCV pós-TxC*: RCV pós-operatória até a

alta hospitalar.

A capacidade funcional submáxima foi avaliada por meio do TC6' seguindo as orientações da ATS (2002). A equação proposta por Soares-Pereira et al (2011) foi utilizada para determinar a distância prevista de todos os pacientes.

A avaliação da força muscular inspiratória consistiu em mensurar a pressão Plmáx utilizando um manômetro analógico (Critical Med, Rio de Janeiro, RJ). Este protocolo foi realizado conforme descrito pela ATS (2002) e a equação proposta por Neder et al (1999) foi utilizada como referência para estabelecer o valor previsto para cada paciente.

Desfechos clínicos

O tempo de VMI no pós-operatório, a taxa de reintubação, o tempo de internação na UTI no pós-operatório e os dias de internação pré e pós-operatório foram registrados para todos os pacientes.

Crítérios de interrupção de exercício

O protocolo de exercício ou o TC6' foi interrompido se o sujeito apresentasse sinais de intolerância ao exercício, como baixo débito cardíaco (cianose, palidez e náusea), bradicardia, queda da pressão arterial sistólica > 15 mmHg em relação à linha de base, elevação excessiva da pressão arterial sistólica definida como > 200 mmHg, aumento da pressão arterial diastólica durante o exercício > 110 mmHg, dor torácica ou sintomas de fadiga (Begot, et al 2015; Forestieri, et al 2016).

Análise estatística

Os dados contínuos foram relatados como média \pm desvio padrão. A distribuição normal de todas as variáveis foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. ANOVA de duas vias foi usada para comparar os grupos durante as fases dos protocolos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) e valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes.

5.3 Resultados

Durante o período do estudo, 44 pacientes foram elegíveis e a partir dessa amostra, 36 foram alocados em dois grupos com 18 pacientes em cada grupo, e em última análise 16 pacientes concluíram o estudo. Dez pacientes foram excluídos devido à intolerância ao exercício e necessidade de ventilação mecânica não invasiva durante a aplicação do protocolo de exercício (**Figura 1**). Os grupos foram homogêneos em relação às características clínicas e demográficas (**Tabela 1**).

No basal (até 72 horas da admissão hospitalar), a média da DTC6' foi de 218 e 220 metros nos grupos controle e intervenção, respectivamente. Além disso, ambos os grupos apresentaram uma média de $PI_{máx}$ abaixo de 70% do percentual do previsto na admissão hospitalar. Os grupos foram homogêneos no período basal em relação à capacidade funcional e força muscular inspiratória (**Tabela 2**).

Ao término do período de RCV pré-TxC, apenas o grupo de intervenção demonstrou um aumento significativo na DTC6', comparado ao basal (admissão) ($p = 0,0004$, **Tabela 2**). Além disso, a força muscular inspiratória, avaliada pela $PI_{máx}$, melhorou significativamente apenas no grupo intervenção comparada ao basal ($p = 0,0001$, **Tabela 2**).

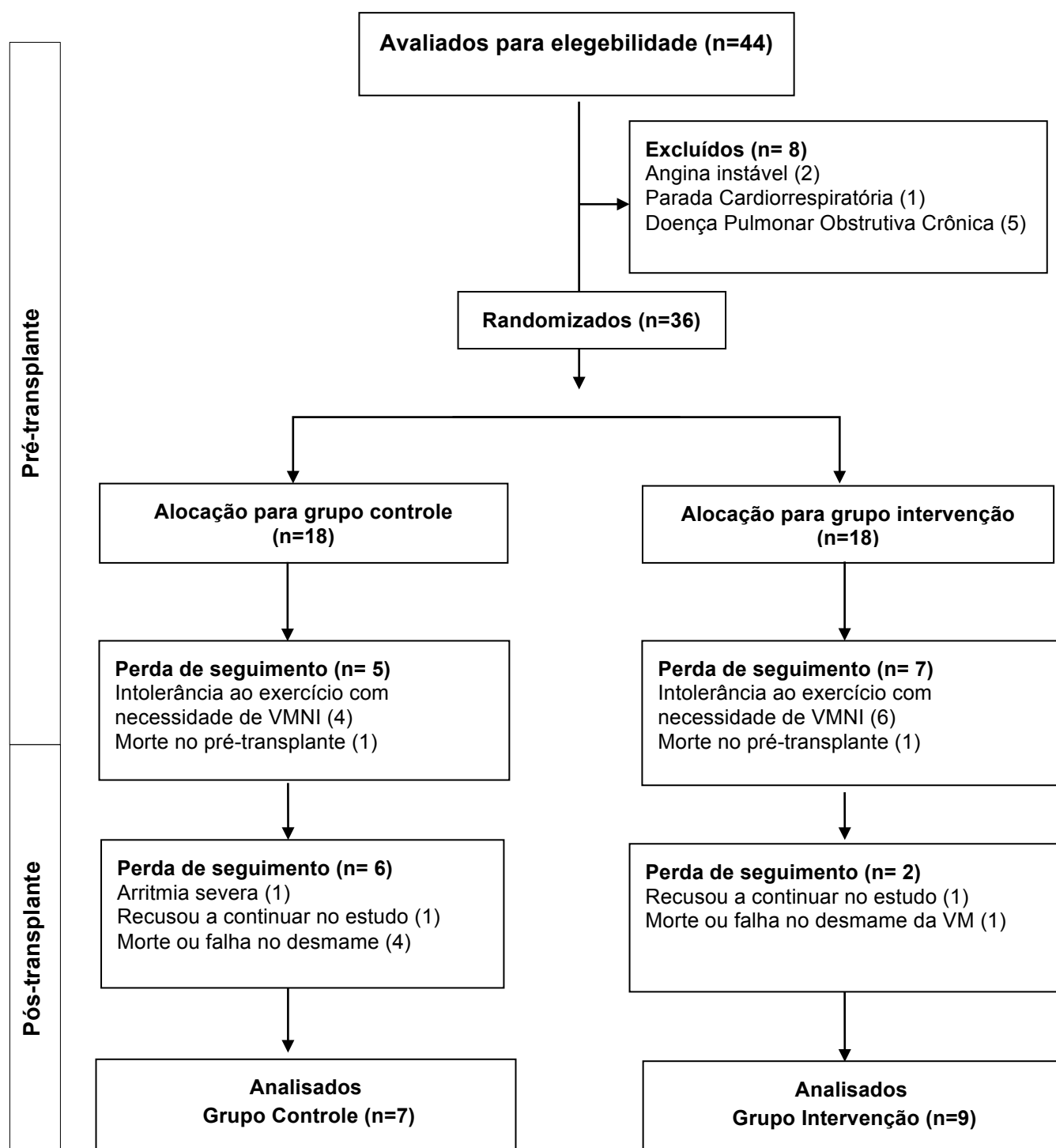


Figura 1 – Fluxograma do estudo. VMNI: ventilação mecânica não invasiva.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas

Variáveis	Grupo controle (n=7)	Grupo intervenção (n=9)	P valor
Idade (anos)	49,8 ± 12,6	48,4 ± 12,1	0,74
Sexo (n)			0,69
masculino	4	6	
Feminino	3	3	
IMC(kg/m²)	21,76 ±	22,62 ± 1,67	0,57
Etiologia (n)			
Isquêmica	1	3	
Chagásica	3	3	
Valvar	1	1	
Idiopática	1	2	
Periparto	1	0	
FEVE(%)	28 ± 10	25,3 ± 5,1	0,24
NYHA (n)			0,84
III	2	3	
IV	5	6	
Tempo de internação pré-reabilitação (dias)	58,3 ± 44,6	61,2 ± 40,6	0,89
Sessões de reabilitação pré-transplante (n)	100,1 ± 75,1	104,9 ± 69,1	0,87
CEC (minutos)	128 ± 24,1	134 ± 19,07	0,66

Os dados expresos como média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corpórea; FEVE: fração de ejeção de ventriculo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; CEC: circulação extracorpórea.

Ao completar o período de RCV pós-TxC, o grupo controle apresentou um aumento médio de 34 metros na distancia percorrida durante TC6' em relação a fase RCV pré-TxC ($p = 0,005$). Entretanto, o grupo intervenção demonstrou um maior aumento de 163 metros durante o TC6' comparado ao período de RCV pré-TxC ($p = 0,0001$, **Tabela 2**). A força muscular inspiratória melhorou somente no grupo intervenção pós-TxC comparado ao período de RCV pré-TxC ($p = 0,001$).

Quando os grupos foram comparados, o grupo intervenção alcançou uma distância maior no TC6' em relação ao grupo controle no momento pós-TxC ($p = 0,0002$, **Tabela 2**). Assim como, o grupo intervenção apresentou uma melhora significativa da Plmáx em relação ao grupo controle no momento pré-TxC ($p = 0,006$, **Tabela 2**). Nenhuma outra diferença significativa foi observada.

Tabela 2 – Capacidade funcional e pressão inspiratória máxima entre os grupos.

Variáveis	Grupo Controle (n= 7)			Grupo Intervenção (n=9)		
	Basal	RCV	RCV	Basal	RCV	RCV
		pré-TxC	pós-TxC		pré-TxC	pós-TxC
TC6' (metros)	218,2±68,8	244,1±65,9	278,0±64,0†	220,7±87,4	287,8±88,1*	450,8±76,2 †‡§
% previsto	37,3± 13,6	41,6±13,4	47,3±13,4†	36,6±12,8	48,2±14,2 *	75,5±11,6 †‡§
PImáx (cmH ₂ O)	60,1±13,0	65,4±14,1	70,0±13,2	60,4±17,5	90,8±24,1*§	83,7±20,0 †
% previsto	60,7±19,1	66,0±20,7	70,5±20,3	56,7±12,7	85,1±15,2*	78,7±13,2†

TC6'= teste de caminhada dos 6 minutos; | PImáx | = pressão inspiratória máxima; RCV= reabilitação cardiovascular; TxC=transplante cardíaco; * p<0.05 comparação do basal vs RCV pré-TxC; † p<0.05 comparação do basal vs RCV pós-TxC; ‡ p < 0.05 comparação da RCV pré-TxC vs RCV pós-TxC; § p<0.05 refere-se sobre a diferença entre grupos.

Os desfechos clínicos como incidência de reintubação, tempo de VM no pós-operatório, tempo de permanência na UTI e de internação pós-operatória estão demonstrados na **Tabela 3**. No grupo intervenção não houve reintubação (p = 0,009) e apresentou menor tempo VM no pós-operatório (p = 0,029), menor tempo de internação na UTI (p = 0,0174), assim como menor permanência no hospital no pós-operatório (p = 0,04) em relação ao grupo controle.

Tabela 3 – Resultados clínicos no pós-operatório de TxC.

Variáveis	Grupo Controle (n=7)	Grupo intervenção (n=9)	p valor
Sessões de RCV pós-TxC	56,8 ± 34,8	38,0 ± 7,8	0,132
Reintubação, n (%)	2 (22.2)	0 (0)	0,009
Tempo de VMI pós-TxC (horas)	97,7 ± 14,3	46,7 ± 24,6	0,029
Tempo permanência na UTI pós-TxC (dias)	11,5 ± 4,5	8,42 ± 1,6	0,0174
Tempo de hospitalização pós-TxC (dias)	34,8 ± 18,2	21,1 ± 4,3	0,04
Tempo total hospitalização (dias)	93,1 ± 46,8	82,4 ± 39,2	0,58

Dados expresos em média ± desvio padrão. RCV: reabilitação cardiovascular; TxC: transplante cardíaco; VMI: ventilação mecânica invasiva; UTI: unidade de terapia intensiva;

5.4 Discussão

Os principais achados do presente estudo indicam que um programa de treinamento em exercício utilizando cicloergômetro, iniciado no pré e continuado no pós-operatório, impactou de forma positiva e significativa no desempenho funcional e na força muscular respiratória de pacientes com IC em fase terminal submetidos ao TxC.

Pacientes com IC avançada freqüentemente apresentam um grave comprometimento da capacidade funcional, expressos por um valor de corte da DTC6' menor que 300 metros (Pollentier et al, 2010). De fato, o presente estudo revelou que tanto o grupo controle quanto a intervenção atingiram o limiar de baixa capacidade submáxima de exercício abaixo dos 300 metros (218 e 220 m, respectivamente) na admissão hospitalar, ou seja, no período basal. A baixa capacidade funcional está frequentemente associada à reduzida capacidade de captação de oxigênio e com a pobre classe funcional da NYHA, de acordo com a progressão da gravidade da IC (Guazzi et al, 2009; Yap et al, 2015).

Vários estudos têm demonstrado um declínio da da força muscular inspiratória, representando um papel importante na fisiopatologia da limitação ao

exercício na IC, associado à redução da capacidade funcional, qualidade de vida e com um pior prognóstico nesses indivíduos (Ribeiro et al, 2012).

Estudos anteriores relataram que a redução da força muscular inspiratória, que ocorre em 30% a 50% dos pacientes com IC, determinada pela $Pl_{máx}$, está relacionada à gravidade da IC. Isto foi confirmado pelo declínio da $Pl_{máx}$ com o aumento da classe funcional da NYHA (Meyer et al., 2001; Wong et al., 2011; Forestieri et al., 2016). Assim, a disfunção dos músculos respiratórios é considerada um preditor independente de mau prognóstico em pacientes com IC (Meyer et al, 2001). No presente estudo, resultados semelhantes foram obtidos em ambos os grupos, a maioria dos pacientes apresentaram uma $Pl_{máx}$ abaixo de 70% do percentual previsto no início do estudo, ou seja, na admissão hospitalar.

Diversos estudos demonstraram que pacientes graves com FEVE baixa e classe funcional avançada (NYHA) evoluem com maiores benefícios com a RCV iniciada precocemente e de forma prolongada (Piepoli et al, 2010). Fortes evidências recomendam o treinamento aeróbio regular em pacientes com IC (Sagar et al, 2015; Taylor et al, 2014), pois o maior benefício envolve adaptações tanto centrais quanto periféricas com efeitos anti-remodelamento e antiinflamatórios. Tais alterações são clinicamente traduzidas em melhora da função endotelial, perfil neuro-hormonal, capacidade de exercício e qualidade de vida, assim como redução da morbidade e mortalidade, e do risco de internações hospitalares por todas as causas e específicas da IC (Laoutaris et al, 2018; Long et al, 2019).

É importante ressaltar que as recomendações para a prescrição de treinamento aeróbio para pacientes com IC já devem ser iniciadas durante a hospitalização, descritas como fase I de RCV (Piepoli et al, 2010).

Apesar de fortes evidências para treinamento aeróbio na fase ambulatorial em pacientes estáveis com IC avançada, o impacto de um programa de exercício em pacientes internados antes da cirurgia e continuado imediatamente após o TxC, permanece com poucos relatos. Arena et al (2000) reportaram, em um estudo de caso, que o treinamento aeróbio foi seguro e efetivo no pré-TxC de um paciente em suporte inotrópico positivo intravenoso. Além disso, outro relato demonstrou que o treinamento aeróbio foi seguro em um paciente hospitalizado com IC avançada em terapia inotrópica contínua, levando a uma melhora clinicamente significativa no TC6'

e na resposta cardiorrespiratória (Paul et al, 2011). Da mesma maneira, nosso grupo demonstrou em um estudo piloto anterior, que um programa de exercício físico em cicloergômetro determinou melhora na capacidade de exercício e força muscular inspiratória em pacientes com suporte inotrópico intravenoso que aguardavam TxC (Forestieri et al, 2016).

Considerando a gravidade da IC, diretrizes recentes sugerem que uma sessão de exercício deve durar aproximadamente 20 min, e o intervalo entre as séries parece ser a principal ferramenta para o princípio da recuperação, a fim de compreender adequadamente o volume de exercício e treinamento (Macedo et al, 2011). O uso de treino aeróbio intermitente parece ser a melhor estratégia para pacientes internados com IC avançada, devido os efeitos positivos sobre a hemodinâmica periférica (como cerebral e do músculo esquelético), por meio da modulação da eficiência ventilatória, do fornecimento / utilização de oxigênio e da distribuição do fluxo sanguíneo ao coração (Fu et al, 2013). Estes achados podem justificar a escolha do protocolo aplicado no grupo intervenção no presente estudo

Para o nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado que avaliou os efeitos de um programa precoce de treinamento em cicloergômetro, na capacidade funcional e força muscular inspiratória, iniciado no pré e continuado no período pós-operatório de pacientes hospitalizados submetidos ao TxC.

No presente estudo, nossos achados revelaram que um protocolo de exercício em cicloergômetro aplicado inicialmente no pré-operatório determinou uma melhor aptidão cardiometabólica para pacientes com IC que aguardavam o TxC em comparação ao grupo controle. Os pacientes do grupo intervenção expressaram uma diferença em relação à linha de base de 67 metros na distância do TC6' e atingiram 90,8% da P_{Imáx} prevista no período de RCV pré-TxC. Portanto, pacientes do grupo intervenção foram submetidos ao TxC com maior reserva funcional, ou seja, o protocolo utilizado foi capaz de preparar melhor os pacientes para cirurgia facilitando uma recuperação mais rápida.

Além disso, um aspecto inovador do presente estudo foi a aplicação contínua de RCV no pós-operatório imediato de TxC até o período de alta hospitalar. Nossos resultados demonstraram que os pacientes que foram submetidos continuamente a

um protocolo de exercício em cicloergômetro no pós-operatório, evoluíram com significativa melhora da capacidade funcional e força muscular inspiratória na alta hospitalar. O grupo intervenção evoluiu com uma melhora da DTC6' de 163 metros no momento de RCV pós-TxC em relação a RCV pré-TxC, enquanto o grupo controle apresentou apenas uma diferença média não significativa de 34 metros. Esse achado revelou que o grupo intervenção alcançou a mínima diferença clínica significativa no TC6' (acima de 45 metros) corroborando com a eficácia terapêutica do método, conforme relatado em estudo anterior (Shoemaker et al, 2012). Além disso, mesmo com alterações respiratórias induzidas pela agressão na caixa torácica secundária à cirurgia, os pacientes do grupo intervenção mantiveram a força muscular inspiratória acima de 70% da PImáx prevista, ou seja, com ausência de fraqueza muscular inspiratória.

Os resultados do presente estudo são consonantes com a literatura anterior que relatou as melhorias na capacidade funcional e no desempenho muscular respiratório em pacientes com IC submetidos a RCV baseada em exercício (Sagar et al, 2015; Giallauria et al, 2018). Muitas alterações ocorrem na estrutura e função dos músculos respiratórios, com prejuízos histológicos e bioquímicos, incluindo uma mudança no fenótipo da fibra muscular e redução da capacidade oxidativa. Estudos prévios relataram uma alteração do tipo de fibra de acordo com a gravidade do progresso da IC (Tikunov et al, 1997; Wong et al, 2011). Portanto, nosso grupo levantou a hipótese de que, embora o exercício em cicloergômetro não seja um treinamento muscular inspiratório específico para pacientes com IC, as melhorias da perfusão global e do metabolismo periférico poderiam induzir melhor desempenho muscular respiratório. Essas suposições são confirmadas pelo metaborreflexo dos músculos respiratórios induzido durante o esforço, levando à fadiga muscular periférica (Dempsey et al, 2006). De fato, o grupo intervenção teve uma melhora significativa na força muscular inspiratória em comparação com o momento valor basal (admissão), em ambos os momentos: pré-TxC e pós-TxC.

Nossos resultados validam dados existentes sugerindo que o treinamento físico leva a melhorias notáveis na capacidade muscular periférica oxidativa e, portanto, maior eficiência ventilatória (Tabet et al, 2009). Estudos anteriores demonstraram que a RCV pré e pós-operatória em pacientes que aguardavam cirurgia de

revascularização miocárdica é superior ao tratamento padrão e proporciona uma taxa reduzida de complicações pós-operatórias e menor tempo de internação (Herdy et al, 2008).

Nossos achados demonstraram que o grupo intervenção submetido ao programa de RCV em cicloergômetro, iniciado no pré-TxC, não apresentou necessidade de reintubação e obteve menor tempo de VMI no pós-operatório, bem como menor número de dias de internação em UTI e hospitalização em comparação ao grupo controle. Portanto, o grupo intervenção melhorou a capacidade de exercício e a força muscular inspiratória na fase pré-TxC e apresentou melhores desfechos clínicos após o TxC. Os achados atuais também sugerem que a associação do treinamento aeróbio com o treinamento muscular inspiratório no pré-operatório poderia ser uma estratégia adicional para potencializar a recuperação pós-operatória precoce em pacientes submetidos ao TxC.

Finalmente, hipotetizamos que o grupo intervenção apresentou melhores resultados de aptidão aeróbia, já que o protocolo intermitente de cicloergômetro pode ser uma modalidade mais eficaz para melhorar o condicionamento de pacientes com IC durante o processo de TxC. Uma vantagem adicional dessa modalidade de treinamento em cicloergômetro é a fácil aplicação mesmo nos primeiros dias de pós-operatório, quando os pacientes ainda se encontram em uso de drogas vasoativas e com os drenos torácicos.

5.5 Limitações

Uma limitação deste estudo é o pequeno número de pacientes investigados. Outra limitação deste estudo é que não foram medidos parâmetros hemodinâmicos centrais durante o protocolo de exercício.

5.6 Conclusão

Um programa de RCV baseada em exercício intra-hospitalar utilizando cicloergômetro estacionário no pré e continuado no pós-operatório foi capaz de melhorar a capacidade funcional e a força muscular inspiratória em pacientes com IC em fase terminal submetidos ao TxC.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo à pesquisa por seu apoio financeiro com a bolsa de estudo.

5.7 Referências

American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.

Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012264.

Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Safety and efficacy of exercise training in a patient awaiting heart transplantation while on positive intravenous inotropic support. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(4):259-61.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.

Begot I, Peixoto TC, Gonzaga LR, Bolzan DW, Papa V, Carvalho AC, et al. A home-based walking program improves erectile dysfunction in men with an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):571-5.

Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;151(2-3):242-50.

Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(5):679-87.

Forestieri P, Guizilini S, Peres M, Bublitz C, Bolzan DW, Rocco IS, et al. A cycle ergometer exercise program improves exercise capacity and inspiratory muscle function in hospitalized patients awaiting heart transplantation: a pilot study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(5):389-395.

Fu TC, Wang CH, Lin PS, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):41-50.

Giallauria F, Piccioli L, Vitale G, Sarullo FM. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(3):987.

Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.

Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(9):714-9.

Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340(4):272-7.

Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Cokkinos DV, Dritsas A. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength

in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol.* 2016;221:622-6.

Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1: CD003331.

Macedo RM, Faria-Neto JR, Costantini CO, Casali D, Muller AP, Costantini CR, et al. Phase I of cardiac rehabilitation: A new challenge for evidence based physiotherapy. *World J Cardiol.* 2011;3(7):248-55.

Marzolini S, Grace SL, Brooks D, Corbett D, Mathur S, Bertelink R, et al. Time-to-referral, use, and efficacy of cardiac rehabilitation after heart transplantation. *Transplantation.* 2015;99(3):594-601.

Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103(17):2153-8.

Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719–27.

Paul E H R, Camarda R, Foley LL, Givertz MM, Cahalin LP. Case report: exercise in a patient with acute decompensated heart failure receiving positive inotropic therapy. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2011;22(2):13-8.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for

Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.

Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21(1):13-21.

Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7.

Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000163.

Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1993;8(3):344-9.

Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rödler S, Quittan M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002;16(2):137-43.

Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):5-15

Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.

Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(10):721-30.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD003331.

Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*. 1997;95(4):910-6.

Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2011;20(5):289-94.

Yacoub MH, Banner NA. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. *Transplant Rev* .1989;3:1-29

Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-minute walk distance: a systematic review. *Clin Cardiol*.2015;38(10):621-8.

6. CONCLUSÃO

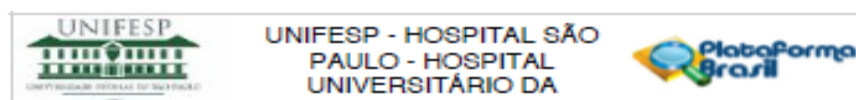
6. Conclusão

Baseado nos resultados dos dois estudos, conclui-se que:

Estudo I- O prejuízo na P_{lmáx} no pré-operatório esteve associado a piores desfechos em curto prazo após o TxC. Portanto, a força muscular inspiratória constitui um importante marcador prognóstico em pacientes submetidos ao TxC.

Estudo II- Um programa de RCV baseada em exercício intra-hospitalar utilizando cicloergômetro estacionário no pré e continuado no período pós-operatório foi capaz de melhorar a capacidade funcional e a força muscular inspiratória em pacientes com IC em fase terminal submetidos ao TxC.

ANEXO I - Parecer do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício em pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: Ensaio clínico controlado e randomizado

Pesquisador: ISIS BEGOT VALENTE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 74619617.3.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.440.368

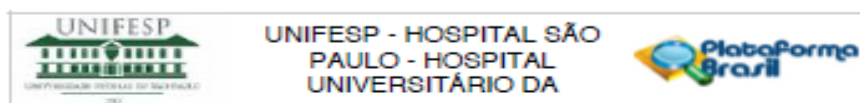
Apresentação do Projeto:

Nº CEP: 1052/2017 (parecer final/dez/2017)

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas para hospitalizações, morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços significativos no tratamento clínico, o transplante cardíaco é considerado o tratamento padrão-ouro para pacientes com IC em fase terminal (Anderson, et al 2017). A redução da capacidade de exercício é comum em pacientes com IC submetidos ao transplante cardíaco. Essa redução na tolerância ao exercício é em parte

devido aos efeitos da imunossupressão, disfunção do enxerto, deservação cardíaca, descondiçãoamento devido à internação prolongada, repouso prolongado no leito, inatividade física e diminuição da força e resistência dos músculos inspiratórios e periféricos (Forestieri et al, 2016; Didsbury, et al 2013). As evidências sugerem que a reabilitação cardíaca baseada em exercício em pacientes submetidos ao transplante cardíaco pode ser efetiva, na reversão das consequências fisiopatológicas associadas à deservação cardíaca, prevenir efeitos adversos induzidos pela imunossupressão, melhorar a capacidade de exercício, melhorar a função endotelial, prevenir a doença arterial coronariana pós transplante cardíaco, melhorar qualidade de vida e pode reduzir a mortalidade a longo prazo. O programa de treinamento precoce pode ser benéfico no período pré e pós

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-090
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.440.368

transplante cardíaco, dessa maneira, diretrizes canadenses sugerem de 4 a 10 dias como um período de espera "preferível" para o início de um programa reabilitação cardiovascular pós transplante cardíaco (Piepoli 2010). No entanto, a literatura corrente reporta atraso de um ano para início da reabilitação cardiovascular de indivíduos transplantados cardíacos. Poucos estudos avaliaram o impacto do exercício precoce em pacientes com IC hospitalizados submetidos a transplante cardíaco. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto de um programa precoce de reabilitação cardiovascular baseada em exercício sobre a capacidade funcional, força muscular inspiratória e variáveis clínicas em pacientes hospitalizados com IC antes e após o transplante cardíaco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário -Avaliar o impacto de um programa precoce de reabilitação cardiovascular baseada em exercício sobre a capacidade funcional, força muscular inspiratória e variáveis clínicas em pacientes hospitalizados com IC antes e após o transplante cardíaco.

Objetivos Secundários -Verificar os efeitos de dois diferentes protocolos de exercícios:

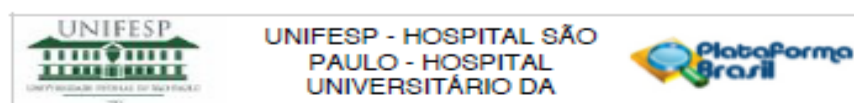
na capacidade funcional e na força muscular inspiratória, comparado aos valores do pré-operatório e do pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante cardíaco. -Verificar o comportamento: dos eventos respiratórios (derrame pleural, atelectasia, re-intubação, pneumonia), do tempo de ventilação mecânica invasiva, do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e do tempo de permanência hospitalar, comparando os indivíduos dos dois diferentes grupos submetidos ao protocolo de exercício. -Verificar o comportamento das variáveis clínicas durante o teste de caminhada dos seis minutos de pacientes com e sem o uso de inotrópico intravenoso. -Verificar as características clínicas basais em relação: ao grau de disfunção erétil, grau de atividade física e qualidade de vida, nos indivíduos dos dois diferentes grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Durante ambos os protocolos de exercício e durante o TC6' existe o risco mínimo de ocorrer algum sinal de baixo débito cardíaco, como: sudorese, taquicardia, visão turva e palidez. Caso isso aconteça, os exercícios ou o TC6' será interrompido e haverá disponível uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, que prestarão atendimento necessário e poderá contar também com equipamentos de segurança, tais como, desfibrilador.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55	CEP: 04.020-050
Bairro: VILA CLEMENTINO	
UF: SP	Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1052	Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.440.368

suporte de oxigênio, medicamentos, entre outros.

Benefícios:

Melhorar a condição clínica do paciente na fase pré-transplante cardíaco, por meio da reabilitação cardiovascular baseada em exercício, para obtermos melhores resultados clínicos após o transplante cardíaco

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Doutorado, vinculado ao Departamento/ de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Unifesp, Campus Vila Clementino.

Pós-Graduanda: Msc. Isis Bogot Valente

Orientador: Prof. Dr. Walter José Gomes - Universidade Federal de São Paulo - Campus SP Co-Orientadora:

Profa. Dra. Solange Guizilini - Universidade Federal de São Paulo - Campus Baixada Santista

Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado e controlado Local do estudo Este estudo será realizado no Hospital São Paulo, Hospital Universitário da UNIFESP (Disciplina de Cirurgia Cardiovascular) - Campus São Paulo. Serão avaliados pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco, segundo os critérios relacionados a seguir.

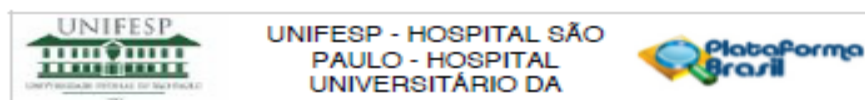
Crterios de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco; ambos os sexos; idade entre 18 e 70 anos; ausência de doenças neurológicas, neuromusculares, músculo-esqueléticas e osteoarticulares incapacitantes; termo de consentimento assinado para a participação na

pesquisa. **Crterios de Exclusão** Pacientes com angina instável; síndromes coronarianas agudas; arritmias ventriculares levando a comprometimento hemodinâmico; instabilidade hemodinâmica; balão intra-aórtico; oxigenação por membrana extracorpórea; morte no intra-operatório; condições neuromusculares e psiquiátricas que podem potencialmente interferir no desempenho dos testes; qualquer outra condição que a critério do investigador coloque o paciente sob risco aumentado com o início do exercício; Qualquer alteração que possa levar a incapacidade dos protocolos propostos.

Pacientes: Serão selecionados prospectivamente 30 pacientes portadores de insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco, os quais serão randomizados na admissão hospitalar, por sistema de computadores, mantendo o sigilo em envelopes numerados, opacos e selados, em 2 grupos: Grupo controle (n=15) cuidados usuais; e Grupo cicloergômetro (n=15)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-090
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Página 03 de 08



Continuação do Parecer 2.442.368

exercício em uma bicicleta estacionária.

Protocolo de exercícios: Após 24 horas da admissão hospitalar, assim que estiverem com o quadro clínico estável na enfermaria e/ou unidade de terapia intensiva (UTI), os pacientes iniciarão os protocolos de exercício (conforme o grupo randomizado) no período pré-transplante e continuarão até o período pós-transplante. Em ambos os grupos, os

protocolos de exercício serão aplicados duas vezes ao dia até a alta hospitalar, sempre supervisionado por um fisioterapeuta.

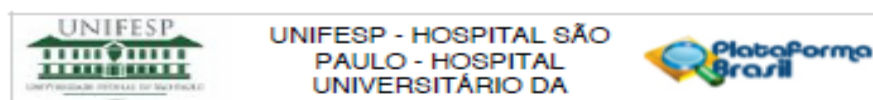
Grupo Controle(n=15)-protocolo de exercício: cada sessão durará 20 minutos e consisti em exercícios respiratórios e exercícios ativos globais de membros superiores e inferiores na posição sentada. Grupo Cicloergômetro(n=15)- protocolo de exercício: cada sessão consisti em pedalar em uma bicicleta estacionária (Mini bike E5, Acte Brasil - extremidade inferior) na posição sentada por 20 minutos. O protocolo será realizado

intermitentemente, com 5 períodos, cada período consistiu em 3 minutos pedalando seguido de 1 minuto de repouso (figura 1), baseado no estudo de Foretler et al, 2016. Todos os pacientes durante o protocolo de exercício de verão manter uma intensidade baseada no Índice de Percepção de Esforço de Borg (IPEB), entre 3 e 4 (em uma escala 0-10), correspondendo a uma intensidade de exercício leve a moderada? de acordo com as recomendações atuais(anexo II)(Globe, et al 1999); E serão monitorados através da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistêmica (PA) e atividade elétrica cardíaca através de eletrocardiograma (ECG). Seguindo a rotina médica do hospital, no

período pré-transplante, todos os pacientes receberão um tratamento médico individualmente otimizado, incluindo suporte inotrópico intravenoso, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de aldosterona e entre outros. E no período pós-transplante, todos os pacientes serão tratados com imunossupressores, incluindo ciclosporina, azatioprina e prednisona. Protocolo de avaliação da pesquisa Os dados da história e do exame clínico serão registrados em uma ficha de avaliação detalhada (anexo III). Todos os pacientes da pesquisa serão submetidos ao mesmo procedimento de avaliação, que será repetido em 3 momentos:

1º) Avaliação pré-transplante: após 24h de admissão hospitalar e/ou estabilização clínica; 2º) Avaliação pré-transplante: após 4 semanas de internação aproximadamente; 3º) Avaliação pós-transplante: na alta hospitalar. Realizada sempre por um profissional treinado cego a alocação dos pacientes nos grupos. Desfechos a serem avaliados: Avaliação da Capacidade Funcional; Avaliação da Força Muscular Inspiratória; Questionário de Atividade Física - Questionário Internacional de Atividade Física; Avaliação da qualidade de vida - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Avaliação da Função Erétil-Questionário Índice Internacional de Função Erétil;

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 2.442.368

Resultados clínicos O resultados clínicos serão avaliados pela incidência de eventos respiratórios (derrame pleural, atelectasias, re-intubação, pneumonia), tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar. **Análise Estatística** As variáveis contínuas e semicontínuas serão inicialmente confrontadas com a curva de Gauss (Curva Normal), utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov (distância K-S) e classificadas em paramétricas e não paramétricas. Os dados categóricos serão representados por frequência absoluta (n) e relativa (%), e as variáveis contínuas e semicontínuas serão descritas na forma de média e desvio-padrão. Serão realizados testes paramétricos e não paramétricos, conforme a natureza das variáveis avaliadas. O programa para análise será o GraphPad Prism 3.0 Software (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) e a significância estatística será para $p < 0,05$.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: Folha de Rosto folhaderostobx.pdf; Projeto Detalhado / Brochura Investigador Projeto.docx; TCLE / TCLE.docx; Outros documentos: CEP_tx.pdf; Declaração de Instituição e Infraestrutura COEP.pdf

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº 2.313.574 de 04/10/2017, parecer nº 2.351.537 de 26/10/2017 e parecer nº 2.420.519 de 06/12/2017, quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

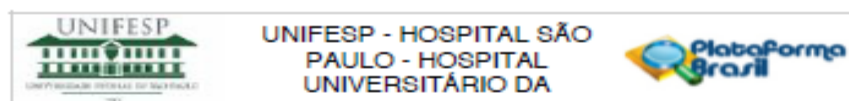
Os pacientes a serem submetidos às intervenções da pesquisa são portadores de quadro clínico grave, a ponto de necessitarem de TX cardíaco.

1-O pesquisador tem evidências de que os as avaliações e exercícios não aumentam risco de piora do quadro?

. O projeto assim como apresentado leva a algumas dúvidas: a pesquisadora relata que " Serão selecionados 30 pacientes portadores de insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco", quando, na verdade, os pacientes estarão internados para o transplante

A pesquisadora oferece evidências da literatura que exercícios físicos moderados podem melhorar a saúde e ,desde que observada com cautela a condição clínica de cada paciente incluído no

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer 2.440.369

protocolo de exercícios, são seguros.

RESPOSTA: Em relação à logística da internação dos participantes da pesquisa, ficou tudo bem esclarecido. Continuamos, entretanto, preocupados com a segurança dos participantes. Nesse sentido, pedimos uma carta assinada pelo Prof. Walter José Gomes se responsabilizando diretamente pelos participantes e atestando que os mesmos terão sua avaliação e seu acompanhamento médico a cada sessão dos exercícios. Não consideramos satisfatória a alegação que o plantonista da UTI será chamado caso haja uma intercorrência. Reiteramos que o plantonista tem outros afazeres e que, pela gravidade do quadro clínico desses pacientes, seria necessário um médico acompanhando as intervenções e pronto a atuar em caso de necessidade.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2-O pesquisador responsável é fisioterapeuta. É necessário que haja um profissional médico responsável por avaliar os pacientes antes, durante e após os procedimentos do estudo. Quem é esse profissional?

. Em relação à pendência colocada pelo CEP, que se preocupou com o acompanhamento médico desses pacientes que, afinal, têm um comprometimento cardíaco importante e serão submetidos a exercícios físicos, a pesquisadora responde que os pacientes "serão avaliados diariamente pela equipe médica da unidade de cardiologia. Caso, haja alguma contra-indicação médica o paciente será excluído imediatamente da pesquisa. Sendo assim, haverá um médico presente antes, durante e após os procedimentos do estudo, este médico será o cardiologista de plantão na unidade de cardiologia (enfermaria/UTI)".

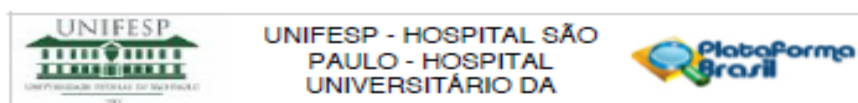
Devido ao quadro clínico delicado desses pacientes, consideramos indispensável que haja um médico responsável nominalmente pela avaliação desses pacientes. Deixar o acompanhamento pré, intra e pós exercícios a cargo do plantonista da UTI/enfermaria também parece problemático. O cardiologista da UTI, por exemplo, pode estar envolvido com outros afazeres que sua atividade demanda durante os exercícios. Sugerimos que um médico seja oficialmente designado para acompanhar os pacientes do estudo, sendo designado como pesquisador associado.

RESPOSTA: Conforme solicitado encaminho em anexo a carta assinada pelo médico responsável da pesquisa, responsabilizando-se diretamente pelos paciente e atestando que os mesmos terão sua avaliação e seu acompanhamento durante as sessões de exercícios.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Página 05 de 05



Continuação do Parecer: 2.446.968

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Parecer: acatado "ad ref" pelo coordenador

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_965476.pdf	13/12/2017 12:34:55		Aceito
Outros	carta_medica.doc	13/12/2017 12:34:07	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
Outros	esclarecimento_pendencia_13_12_17.doc	13/12/2017 12:28:18	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
Outros	carta_medica.pdf	12/12/2017 17:05:21	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostobx.pdf	28/08/2017 17:28:11	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
Declaração de instituição e infraestrutura	COEP.pdf	18/08/2017 14:13:48	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	25/07/2017 21:14:47	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/07/2017 21:11:20	ISIS BEGOT VALENTE	Aceito

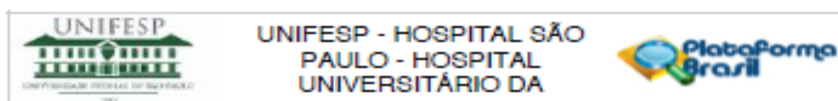
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer 2.445.368

SÃO PAULO, 15 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-090
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1052 Fax: (11)5539-7152 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Página 08 de 08

ANEXO II - Termo de consentimento livre esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa com o tema **“Impacto de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício em pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: ensaio clínico controlado e randomizado”**.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto de dois diferentes programas de exercício sobre a capacidade funcional, força muscular inspiratória e variáveis clínicas em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca antes e após o transplante cardíaco.

Você será sorteado(a) para participar de um dos dois grupos dessa pesquisa: **Grupo controle**- você realizará exercícios respiratórios e exercícios para os membros superiores e inferiores na posição sentada, durante 20 minutos, 2 vezes por dia; **Grupo Cicloergômetro**- você realizará exercícios pedalando em uma bicicleta estacionária na posição sentada, durante 20 minutos, 2 vezes por dia. Ambos os grupos realizarão os exercícios durante toda a sua internação hospitalar.

O senhor(a) será submetido aos procedimentos de avaliação da pesquisa, que serão repetidos por 3 vezes durante a sua internação no hospital. As avaliações estão descritas abaixo:

Inicialmente você realizará um teste de caminhada, onde terá que caminhar no corredor de 30 metros do hospital, na maior velocidade que alcançar, durante seis minutos.

Avaliaremos também a força dos músculos da sua respiração. Você deverá soprar bem forte o aparelho 3 vezes e depois puxar o ar bem forte por 3 vezes. Entre as repetições haverá um intervalo de 1 minuto.

Enquanto você descansa entre cada teste, vamos te fazer algumas perguntas sobre a sua qualidade de vida, atividade física, atividade sexual e o que você faz no seu dia a dia com perguntas simples e rápidas de responder.

Eventualmente, o senhor (a) poderá apresentar algum desconforto durante os exercícios ou durante o teste de caminhada, como por exemplo: sudorese, palpitação e escurecimento da vista. Caso isto aconteça, os exercícios ou o teste de caminhada será interrompido e haverá disponível uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, que prestarão atendimento necessário e poderá contar também com equipamentos de segurança, tais como, desfibrilador, suporte de oxigênio, medicamentos, entre outros.

O profissional responsável por este estudo é a fisioterapeuta Isis Begot Valente, que pode ser encontrada na Rua Napoleão de Barros, 715 – tel. (11)5576.4753 / (11) 96448.8395. Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimentos de dúvidas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida da ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética - Rua Botucatu, 512 - 1º andar - cj 14, tel. 5571-1062, fax: 55397162.

As informações obtidas neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante terá direito a tratamento médico na instituição. O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Importante informar que uma via deste termo de consentimento deverá ficar com você e outra via ficará com pesquisador responsável pelo estudo, fisioterapeuta Isis Begot Valente.

Eu -----

Registro -----; acredito ter sido suficientemente informado e não tenho dúvidas sobre as informações que recebi da pesquisa “**Impacto de um programa de reabilitação cardiovascular baseada em exercício em pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados submetidos ao transplante cardíaco: Ensaio clínico controlado e randomizado**”. Discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de seu caráter confidencial e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Por isso concordo voluntariamente em participar deste estudo, estou ciente de que poderei interrompê-lo quando julgar necessário, antes ou durante o seu andamento, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

----- Data---/---/---

Assinatura do paciente/representante legal

----- Data---/---/---

Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

----- Data---/---/---

Isis Begot Valente -Assinatura da pesquisadora responsável pelo estudo

ANEXO III – Registro Clinical Trials

ClinicalTrials.gov PRS
 Protocol Registration and Results System

 ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
 Last Update: 04/04/2018 12:59

ClinicalTrials.gov ID: [Not yet assigned]

Study Identification

 Unique Protocol ID: 74619617.3.0000.6606
 Brief Title: Exercise-based Cardiac Rehabilitation Program on Hospitalized Heart Failure Patients Submitted to Cardiac Transplantation
 Official Title: Impact of an Exercise-based Cardiac Rehabilitation Program on Hospitalized Heart Failure Patients Submitted to Cardiac Transplantation: Clinical Trial
 Secondary IDs:

Study Status

 Record Verification: April 2018
 Overall Status: Recruiting
 Study Start: January 2016 [Actual]
 Primary Completion: December 2019 [Anticipated]
 Study Completion: December 2019 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

 Sponsor: Federal University of São Paulo
 Responsible Party: Principal Investigator
 Investigator: Caroline Bublitz Barbosa [cbarbosa]
 Official Title: Principal Investigator
 Affiliation: Federal University of São Paulo
 Collaborators:

Oversight

 U.S. FDA-regulated Drug: No
 U.S. FDA-regulated Device: No
 U.S. FDA IND/IDE: No
 Human Subjects Review: Board Status: Approved
 Approval Number: 2.440.368
 Board Name: Brazil Platform
 Board Affiliation: Federal University of São Paulo
 Phone: +55 (11)66711062
 Email:
 Address:

66 Francisco de Castro Street, Vila Clementino, zip code 04020-060

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: Objective: To evaluate the effects of an early-based cardiac rehabilitation program on the functional capacity, inspiratory muscular strength and clinical outcomes in hospitalized heart failure patients before and after heart transplantation. Method: 30 hospitalized heart failure patients awaiting cardiac transplantation will be selected and randomized in 2 groups: conventional group (n = 16) – conventional exercise protocol: breathing exercises and global active exercises of upper and lower limbs in the sitting position; and Intervention group (n = 16) – cycle ergometer exercise protocol: each session consists of cycling on a stationary bicycle in the seated position for 20 minutes. In both groups, the exercise protocols will be applied twice a day until the hospital discharge, always supervised by a physiotherapist and a doctor. The evaluation procedures in all patients of the research will be: functional capacity measured by the 6 minute walk test and inspiratory muscle strength measured by manovacuometry. Evaluations will be repeated in 3 distinct moments: after 24h of hospital admission and/or clinical stabilization; before transplantation and after transplantation in hospital discharge.

Detailed Description:

Conditions

Conditions: Heart Failure
Transplant; Failure, Heart
Physical Activity

Keywords:

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Sequential Assignment

Number of Arms: 2

Masking: Double (Investigator, Outcomes Assessor)

Allocation: Randomized

Enrollment: 30 [Anticipated]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Conventional exercise protocol Conventional global exercise	Conventional exercise protocol Breathing exercises and global active exercises of the upper and lower limbs while in the upright seated position
Experimental: Cycle ergometer exercise protocol	Cycle ergometer exercise protocol

Arms	Assigned Interventions
Stationary cycle ergometer exercise	Stationary cycle ergometer exercise while in the upright seated position for 20 minutes. The protocol will be performed intermittently with 6 periods; each period consists of 3 minutes of cycling followed by 1-minute of rest.

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Six-minute walk test to measure functional capacity change
According to the baseline distance walked, we will evaluate the improvement in functional capacity after the period of the rehabilitation programs
[Time Frame: After 24 hours of hospital admission or clinical stabilization; before transplantation and after transplantation in hospital discharge.]
2. Respiratory muscle strength
By manovacuometry, assessing the change in inspiratory muscle pressure and expiratory muscle pressure
[Time Frame: After 24 hours of hospital admission or clinical stabilization; before transplantation and after transplantation in hospital discharge.]

Secondary Outcome Measure:

3. Invasive mechanical ventilation
Duration of invasive mechanical ventilation will be recorded after cardiac transplantation.
[Time Frame: After transplantation, while in intensive care unit]
4. Clinical outcomes
Duration of stay in intensive care unit and days of hospitalization will be recorded.
[Time Frame: In hospital discharge]

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age: 70 Years

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Heart Failure diagnosis determined by clinical presentation and confirmed on echocardiography by clinicians, with a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%
- New York Heart Association (NYHA) classes III and IV.

Exclusion Criteria:

- chronic lung disease confirmed by pulmonary function testing
- unstable angina pectoris and acute coronary syndromes
- dialysis
- neuromuscular and psychiatric conditions that interfere in exercise

Contacts/Locations

Central Contact Person: Caroline Barbosa
Telephone: 6611 963678342
Email: carolinebublitz@yahoo.com.br

Central Contact Backup:

Study Officials:

Locations: Brazil

Caroline Bublitz Barbosa

[Recruiting]

São Paulo, Brazil, 04024002

Contact: Caroline Barbosa

Principal Investigator: Isis Begot

IPDSharing

Plan to Share IPD: No

References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:

ANEXO IV - Manuscript I

Inspiratory muscle weakness determines poor short-term outcomes for heart transplantation.

Isis Begot, MsC ^a; Isadora S. Rocco, MsC ^a; Caroline Bublitz, PhD^a; Laion R.A. Gonzaga, MsC ^a; Douglas Bolzan, PhD^a; Vinicius Batista Santos, PhD ^a; João R. Breda, MD, PhD ^a; Dirceu R. de Almeida, MD, PhD^a; Ross Arena, PhD ^c; Walter J. Gomes, MD, PhD ^a; Solange Guizilini, PhD ^{ab}.

^a Cardiology and Cardiovascular Surgery Disciplines, Sao Paulo Hospital, Escola Paulista de Medicina – Federal University of Sao Paulo - Brazil. Rua Napoleão de Barros, 715, 3 andar - 04024002, Vila Clementino- Sao Paulo- Brazil

^b Department of Human Motion Sciences, Physical Therapy School - Federal University of Sao Paulo- Santos. Rua Silva Jardim, Edifício Central 136 - 11015-020 Santos/SP - Brazil .

^c Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL60612, USA. Taylor Street, 454 AHSB Chicago.

Clinical Trial registration: 74619617.3.0000.5505

Corresponding Author: Solange Guizilini, PhD. Federal University of Sao Paulo, São Paulo. Rua Napoleão de Barros, 715, 3 andar 04024002, Vila Clementino- Sao Paulo- Brazil. Telephone +55-11-55726309. E-mail: sguizilini@unifesp.br

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine preoperative patient-related risk factors that could adversely affect the postoperative clinical course patients undergoing heart transplantation (HT). **Methods:** Twenty hospitalized patients with heart failure undergoing HT were evaluated according to respiratory muscle strength and functional capacity before HT; mechanical ventilation (MV) time, reintubation rate and intensive care unit (ICU) length of stay were tracked postoperatively. **Results:** Inspiratory muscle strength as absolute and percent-predicted values were significant negatively correlated with MV time ($r=-0.61$ and $r=-0.70$, respectively at $p<0.001$). With respect to ICU length of stay, only maximal inspiratory pressure (MIP) absolute and percent-predicted values were significant associated. The |MIP| absolute was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.58$ at $p=0.006$), whereas the percent-predicted |MIP| was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.68$ at $p=0.0007$). No associations were observed between preoperative functional capacity, age, sex and clinical characteristics with MV time and ICU length of stay in the cohort included in this study. Patients with respiratory muscle weakness had a 1.6 to 2.0-fold increased chance of prolonged MV, reintubation and delayed ICU length of stay. Conclusion: An impairment of preoperative MIP was associated with poorer short-term outcomes following HT. As such, inspiratory muscle strength is an important clinical preoperative marker in patients undergoing HT.

Keywords: Heart failure; cardiac transplantation; respiratory muscle strength; clinical outcomes.

Introduction

Heart failure (HF) is a highly prevalent global syndrome and represents a major cause of hospitalizations, morbidity and mortality (Yancy et al, 2013). Heart transplantation (HT) is considered the gold standard for the treatment of refractory terminal HF, especially since the 1980s with the advent of immunosuppressive therapy (Anderson et al, 2017).

In HT recipients, accurate identification of all factors that may affect outcome in terms of functional recovery, morbidity and mortality are critical to promptly adopting appropriate rehabilitation strategies (Bagnato et al, 2016).

Patients with HF have an impaired functional capacity, poor quality of life, and muscle weakness; deconditioning plays an important role in these clinical characteristics. Interestingly, in addition to peripheral muscle impairment, the respiratory musculature is also oftentimes compromised in patients with HF (Neto et al, 2016). Previous work has demonstrated a relationship between decreasing maximal inspiratory muscle strength and endurance with metabolic and structural damage to diaphragmatic fibers (Meyer et al, 2001).

Meyer et al (2000, 2001) has shown that respiratory muscle strength has been characterized as an independent predictor of HF prognosis. The reduction of respiratory muscle strength, as determined by maximal inspiratory pressure (MIP), is related to the severity of HF, as demonstrated by the stepwise worsening impairment in MIP with increasing New York Heart Association (NYHA) functional class. In this context, we hypothesized that clinical baseline characteristics, decrease functional capacity and respiratory muscle weakness may contribute to the development of poor postoperative outcomes of HF patients undergoing HT.

If our hypothesis is confirmed, these measures could guide more precise therapeutic and rehabilitative strategies in this patient populations (Bagnato et al, 2016). As such, the aim of this study was to determine preoperative patient-related risk factors that could adversely affect the postoperative clinical course in in patients undergoing HT.

Methods

This observational study was conducted between October 2013 to February 2017 at the University Hospital. All appropriate ethical aspects were followed with study approval obtained from the institution Clinical Ethical Research Committee. All subjects were informed about the study and signed a written consent form prior to enrolment.

Subjects

For this prospective study, hospitalized patients with end-stage HF undergoing HT were recruited. Eligible criteria were applied as follow: 1) both sex; 2) age between 18 and 70 years; and 3) a HF diagnosis determined by the referring clinician, confirmed by echocardiography and stratified according to clinical presentation (NYHA classes III and IV).

Exclusion criteria applied were: 1) chronic obstructive pulmonary disease, confirmed by spirometry according to Global Initiative for Obstructive Lung Disease -GOLD (Vestbo et al, 2013); 2) unstable angina pectoris; 3) atrial and ventricular arrhythmias leading to hemodynamic compromise; 4) hemodynamic instability; 5) acute coronary syndromes; 6) chronic renal failure or dialysis; 7) intraoperative death; 8) neuromuscular and psychiatric conditions that could potentially influence test performance; and 9) noncardiac conditions limiting exercise performance.

Surgical procedures

During the intraoperative period, all patients were submitted to the same protocol of anesthesia and mechanical ventilation. The surgical procedure followed a standard protocol, with median sternotomy access and usual cannulation for cardiopulmonary bypass (CPB). After the onset of CPB, recipient cardiectomy was performed so that it could be completed simultaneously with the arrival of the donor heart. All operations were performed using the bicaval technique (Yacoub et al, 1989; Sarsam et al, 1993), first sequenced left atrial anastomosis, usually followed by anastomosis of the inferior vena cava, pulmonary artery, aorta and superior vena cava. At the end of the surgery the usual mediastinal and pleural

thoracic drains were placed. Before closing the sternum, atrial and ventricular temporary pacing wires were inserted.

After the procedure, all patients were transferred to the intensive care unit (ICU) where postoperative care was performed in a manner similar to that of other openheart surgery cases. Extubation was performed according to an established protocol in the ICU, followed by noninvasive ventilation for 1 hour. The mediastinal tubes were removed as early as possible, according to the rate of fluid drainage. The immunosuppression protocol consisted of cyclosporine, azathioprine and methylprednisolone. All patients underwent endomyocardial biopsy to monitor acute rejection during the in-hospital phase.

Outcomes

Respiratory muscle strength

An analogical manometer (Critical Med, Rio de Janeiro, RJ) was used for determination of preoperative MIP. This protocol was performed as described by the American Thoracic Society (2002) and references values were obtained through equations described by Neder et al (1999).

Submaximal functional capacity

Submaximal functional capacity was determined by the 6-minute walk test (6MWT) performed in the preoperative period according to ATS Guidelines (2002) and references values were obtained through equations described by Soares-Pereira et al (2011).

Patient-related factors and clinical outcomes

Anthropometrics data were obtained through the admission and clinical data by echocardiography [i.e., preoperative pulmonary arterial systolic pressure (PASP) and left ventricular ejection fraction (LVEF)]. The time of mechanical ventilation (MV), reintubation rate and the length of postoperative ICU stay and mortality were recorded for all patients.

Statistical analysis

The normality distribution of data was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical data were presented in absolute (n) and relative (%) frequency. Semi continuous and continuous variables were presented as mean and standard deviation. The Pearson's correlation coefficient was used to determine the association between age, inspiratory muscle strength, PASP, LVEF, and the 6MWT with MV time and postoperative ICU length of stay.

A logistic regression model was performed to assess the impact of inspiratory muscle weakness (i.e., MIP<70% of predicted value) on postoperative prolonged MV time (i.e., >48hours), reintubation and prolonged ICU length of stay (i.e., >6 days). A p value <0.05 was used to consider statistical significance for all tests.

Results

During the study period, 60 patients were assessed for eligibility and from that sample 20 patients were included. The progression of patients throughout the study is indicated in a flowchart (**Figure 1**). Baseline clinical and anthropometrics characteristics of participants are summarized in **Table 1**.

The inspiratory muscle strength as absolute and percent-predicted values were significantly negatively correlated with MV time ($r=-0.61$ with $p=0.0031$ and $r=-0.70$ with $p=0.0004$, respectively, **Figure 2**). With respect to ICU length of stay, only absolute and percent-predicted |MIP| values were significantly associated. Absolute |MIP| was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.58$ with $p=0.006$, **Figure 3**), whereas the percent-predicted MIP was significantly negatively correlated with ICU length of stay ($r=-0.68$ with $p=0.0007$, **Figure 3**). No associations were observed between age, PASP, LVEF, or 6MWT and MV time and postoperative ICU length of stay.

In a univariate analysis, inspiratory muscle weakness was significantly associated with greater risk for prolonged MV, reintubation, and delayed ICU discharge (**Table 2**, $p<0.05$).

Five deaths were observed within 30 days of HT. From this sample, 3 of those patients had preoperative inspiratory muscle weakness.

Discussion

The results of the current study revealed that the presence of inspiratory muscle weakness was associated with at least a 1.6-fold increased likelihood for poorer clinical outcomes following HT. Preoperative MIP evaluation demonstrated clinical value that is easily performed, noninvasive and safe to administer in the inpatient environment (Black et al, 1969).

Although MIP depends on a patients' cooperation and maximal effort, repeated measurements reveal good reproducibility (Black et al, 1969). This test could be easily applied in all inpatient clinical settings, administered at the same time as a routine pulmonary function test or as a standalone measure. Another advantage is the possibility to risk stratify patients independent of their ability to walk or cycle.

Impaired respiratory muscle strength is frequently present in HF patients, possibly reflecting an increased work of breathing. Chronic lung congestion occurs secondary to left ventricle dysfunction causing a restrictive ventilatory pattern and inefficiency, overloading the respiratory muscles in HF patients (Kelley et al, 2017).

Beyond mechanical mechanism, inspiratory muscle weakness can occur due to deconditioning status, indicating the role of skeletal muscle proteolysis. A generalized skeletal muscle disorder is associated with oxidative stress and activation of pro-inflammatory pathways frequently present in HF patients (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015). This process is described as sarcopenia, a systemic skeletal muscle disorder that impairs the function of both the skeletal and respiratory musculature, resulting in further functional decline (Kinugasa et al, 2017). Also, a switch of muscle fiber types is observed as HF severity increases (Opasich et al, 1999). Tukinov and colleagues investigated skeletal muscle myopathy in HF patients, finding a greater percentage of type I muscle fibers and a significantly lower percentage of type II and type IIa muscle fibers in the costal diaphragm compared to healthy subjects. A disease-induced adaptation of type I fiber predominance revealed poorer respiratory strength and power secondary to the pathophysiologic effects of HF (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015). The authors suggested that adding assessments for inspiratory muscle power could more completely detect the impact of HF on muscle dysfunction. In fact, our

results revealed that 42.9% of patients with terminal HF had respiratory muscle weakness, defined as an MIP below 70% of predicted. This finding is corroborated by previous studies that indicates a 30-50% prevalence of respiratory muscle weakness in HF patients (Dall'Ago et al, 2006; Ribeiro et al, 2009).

Longer time of exposure to HF in conjunction with aging could precipitate further complications. Several studies have shown a progressive reduction of MIP between 0.8 and 2.7 cmH₂O per year in elderly subjects (Enright et al, 1994; Diaz et al, 2014). Elderly subjects also often present with cognitive impairment, frailty and a significant number of other comorbidities. Therefore, age is a common risk factor for cardiovascular events and mortality, in clinically and surgical managed patients with HF patients. However, the findings of our study did not show an association between age and MV time or ICU length of stay. These results may indicate that, in patients with HF undergoing HT, other age-independent mechanisms could better account for short-term risk following HT.

A reduction in LVEF explains cardiopulmonary mechanical disarrangement and systemic alterations in HF. Previous studies demonstrated that inpatients with reduced LVEF exhibit poor functional capacity and worsening respiratory muscle strength (Forestieri et al, 2016). Nevertheless, HF patients develop compensatory systemic mechanisms, such as tolerance to high pulmonary vascular pressure during effort and peripheral vascular resistance control, which are not necessarily related to the degree of LVEF (Litchfield et al, 1982). Although LVEF had been recognized as an important prognostic marker following heart surgery (Messaoudi et al, 2009), the current findings indicate LVEF was not related to other measures of interest. Even though left ventricular dysfunction may display systemic alterations, the compensatory mechanisms are more related to prognosis than LVEF itself, especially in HT where the failing heart is replaced. Similarly, in the present study, our results showed that LVEF was not be related to MV time and ICU length of stay. Meyer et al (2001) demonstrated that the prognostic value of LVEF could be improved by adding the assessment of MIP and peak of oxygen uptake in HF patients. They also found that MIP was able to predict prognosis independent of NYHA class and norepinephrine levels.

To meet the unique mechanisms underlying the course of HF, recent studies have addressed the importance of pulmonary hypertension in HF. Bursi et

al (2012) demonstrated that PASP strongly predicts mortality and is an incremental and clinically relevant prognostic marker independent of other established predictors of outcome in HF patients. Within the possibility of vascular modulation in the presence of pulmonary hypertension, the present study investigates whether PASP would be associated with short-term outcomes following HT. However, in the present study, we did not observe a correlation between these variables, which could be explained by the advanced HF profile in our cohort patients. Specifically, the patients included in the current had severe HF necessitating and therefore higher levels of PASP.

The severity of disease progression in the current study can be confirmed by the patients with the NYHA functional class around III and IV. Filusch et al (2011) demonstrated, in a large cohort of HF patients (n=5,532), inspiratory muscle strength was progressively more impaired according to worsening of NYHA functional class. They identified that those patients with NYHA class I have significantly greater strength compared to those of all other NYHA classes. Whereas patients with NYHA class IV have significantly poorer respiratory muscle power compared to those in all other NYHA classes (Filusch et al, 2011; Cahalin et al, 2015).

These assumptions reveal that patients with worse NYHA and lower respiratory muscle strength had impairment in functional capacity and exercise performance. A well-established and accepted evaluation of submaximal functional capacity in HF patients undergoing HT is the 6MWT. Frequently employed in clinical practice, the 6MWT is an easy-to-perform test, has the ability to differentiate clinical impact of therapies, holds prognostic value and is better tolerated than a maximal incremental exercise test (Shoemaker et al, 2012).

Stewart et al (2014) indicated that patients with left ventricular dysfunction who walked below 300 meters in the preoperative period were at higher risk unfavorable outcomes following myocardial revascularization surgery. Notwithstanding, the findings of the current study did not observe an association between 6MWT distance and MV time or ICU length of stay. Likewise, Rocco et al (2018) identified that the 6MWT alone is not able to predict short-term outcomes following myocardial revascularization, unless patients had an obvious impairment in 6MWT distance. They found that direct measurement of oxygen consumption

evaluation would more accurately predict risk during the postoperative period, especially because ventilatory expired gas analysis provides more substantial data about compensatory mechanisms, tolerance of high arterial pulmonary pressures and ventilatory performance.

Previous studies confirmed the association between ventilatory inefficiency, measured by the ratio between ventilation and carbon dioxide production, and inspiratory muscle weakness, verified by low MIP (Neves et al, 2014). Several protocols of inspiratory muscle training were able to improve ventilatory efficiency, especially in those patients with advanced HF (Dall'Ago et al 2006; Cahalin et al, 1997; Salazar-Martínez et al, 2017).

Regardless of the complexity of parameters evaluated in the preoperative period of HT, inspiratory muscle strength (i.e., MIP) seems to reflect an overall adaptation secondary to refractory HF. The current study identified that the main parameter able to detect higher chances of short-term outcomes following HT is the MIP. The presence of respiratory muscle weakness was associated with a 1.6-fold chance of reintubation, 1.8-fold chance of prolonged MV and 2.0-fold chance of delayed ICU length of stay.

In the postoperative phase of cardiac surgery, prolonged mechanical ventilation time is currently defined as a time longer than 24 to 48 hours of MV support (Kimura et al, 2008). In HF patients within the preoperative phase of HT, marked respiratory muscle weakness is already established before MV (Forestieri et al, 2016). A previous report identified that respiratory muscle training in the preoperative phase benefits patients in the postoperative phase of revascularization surgery, with a lower incidence of pulmonary complications, including MV dependence (Gomes et al, 2017). These assumptions suggest that a lower MIP in the preoperative phase is associated with prolonged MV time postoperatively.

To the best of our knowledge, our study was the first to directly investigate the association between preoperative respiratory muscle weakness in postoperative short-term outcomes in hospitalized patients undergoing HT. Previous studies pointed to the emergence of diaphragmatic muscle atrophy after 18 to 69 hours of MV (Levine et al, 2008; Diaz et al, 2014). Camkiran et al (2015) analyzed patients in the postoperative phase of HT and found a longer time of MV

(123.8 hours), and consequently a prolonged ICU stay (19.8 days). This study corroborates with our findings, where our patients with a longer time of MV (110.9 hours) also evolved with a prolonged ICU stay (10.7 days).

Previous study found a negatively significant association between MIP with C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and white blood cell count. Beyond mechanical compensation, the investigators of the same study concluded that inspiratory muscle weakness may be a marker of metabolic and inflammatory pathophysiologic processes. (Van der Palen et al, 2004; Cahalin et al, 2015).

The current scenario expresses the importance of inspiratory muscle weakness as a clinical manifestation of severity of HF adaptations with an interdependence of cardiac and respiratory systems, and also indicates it is an important prognostic tool (Tikunov et al, 1997; Cahalin et al, 2015). Evidence suggests that respiratory muscle strength improvement before cardiac surgery is able to reduce postoperative pulmonary function complications, time of MV, and length of hospital stay. (Hulzebos et al 2006). The present findings support that increasing inspiratory muscle strength in the preoperative phase may also improve early postoperative outcomes in patients undergoing HT.

Limitation

A limitation of the present study was the absence of a greater number of patients. As such we had have a limited number of death and were unable to perform an in depth and conclusive survival analysis.

Conclusion

A reduced preoperative MIP was associated with poorer short-term outcomes following HT. Therefore, our findings in conjunction with previous research indicate inspiratory muscle strength appears to be an important clinical measure in patients undergoing HT.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the encouragement of research for their financial support and fellowships.

References

- 1-Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
- 2-Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* .2017;4: CD012264.
- 3-Bagnato S, Minà C, Sant'Angelo A, Boccagni C, Prestandrea C, Caronia A, et al. Occurrence of neuropathies in patients with severe heart failure before and after heart transplantation. *Neurol Sci*. 2016;37(3):393-401.
- 4- Neto MG, Martinez BP, Conceição CS, Silva PE, Carvalho VO. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(6):395-401.
- 5-Meyer FJ, Zugck C, Haass M, Otterspoor L, Strasser RH, Kübler W, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(4):333-42
- 6-Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.

- 7- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65.
- 8-Yacoub MH, Banner NA. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. *Transplant Rev*. 1989;3:1-29
- 9-Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1993;8(3):344-9.
- 10-American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
- 11-Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719–27.
- 12-ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
- 13-Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
- 14-Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
- 15-Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):191-207.

16-Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation*. 1997;95(4):910-6.

17-Cahalin LP, Arena RA. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):149-72.

18-Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2017;103(3):184-189.

19-Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, Aquilani R, Pasini E, Bergitto D, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J*. 1999;20(16):1191-200.

20-Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63

21-Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.

22-Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):430-8.

23- Díaz MC, Ospina-Tascón GA, Salazar C BC. Respiratory muscle dysfunction: a multicausal entity in the critically ill patient undergoing mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(2):73-7.

24-Forestieri P, Guizilini S, Peres M, Bublitz C, Bolzan DW, Rocco IS, et al. A cycle ergometer exercise program improves exercise capacity and inspiratory

muscle function in hospitalized patients awaiting heart transplantation: a pilot study. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(5):389-395.

25-Litchfield RL, Kerber RE, Benge JW, Mark AL, Sopko J, Bhatnagar RK, et al. Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation.* 1982;66(1):129-34.

26-Messaoudi N, De Cocker J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):35-9.

27-Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222-31.

28-Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;150(2):182-5.

29-Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23(3):5-15.

30-Stewart RA, Szalewska D, She L, Lee KL, Drazner MH, Lubiszewska B, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):335-43.

31-Rocco IS, Viceconte M, Pauletti HO, Matos-Garcia BC, Marcondi NO, Bublitz C, et al. Oxygen uptake on-kinetics during six-minute walk test predicts short-term outcomes after off-pump coronary artery bypass surgery. *Disabil Rehabil.* 2017:1-7.

- 32- Neves LM, Karsten M, Neves VR, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Respiratory muscle endurance is limited by lower ventilatory efficiency in post-myocardial infarction patients. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(1):1-8.
- 33- Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther.* 1997;77(8):830-8.
- 34-Salazar-Martínez E, Gatterer H, Burtscher M, Naranjo Orellana J, Santalla A. Influence of inspiratory muscle training on ventilatory efficiency and cycling performance in normoxia and hypoxia. *Front Physiol.* 2017;8:133.
- 35-Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Sanui M, Yamaguchi A, Ino T, et al. Risk factors for prolonged mechanical ventilation following surgery for acute type a aortic dissection. *Circ J.* 2008;72(11):1751-7.
- 36-Gomes Neto M, Martinez BP, Reis HF, Carvalho VO. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017;31(4):454-464.
- 37-Lavietes MH, Gerula CM, Fless KG, Cherniack NS, Arora RR. Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. *Chest.* 2004;126(3):838-44.
- 38-Camkiran Firat A, Komurcu O, Zeyneloglu P, Turker M, Sezgin A, Pirat A. Early postoperative pulmonary complications after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1214-6.
- 39-Van der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP, et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax.* 2004;59(12):1063-7.

40-Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. JAMA. 2006; 18;296(15):1851-7.

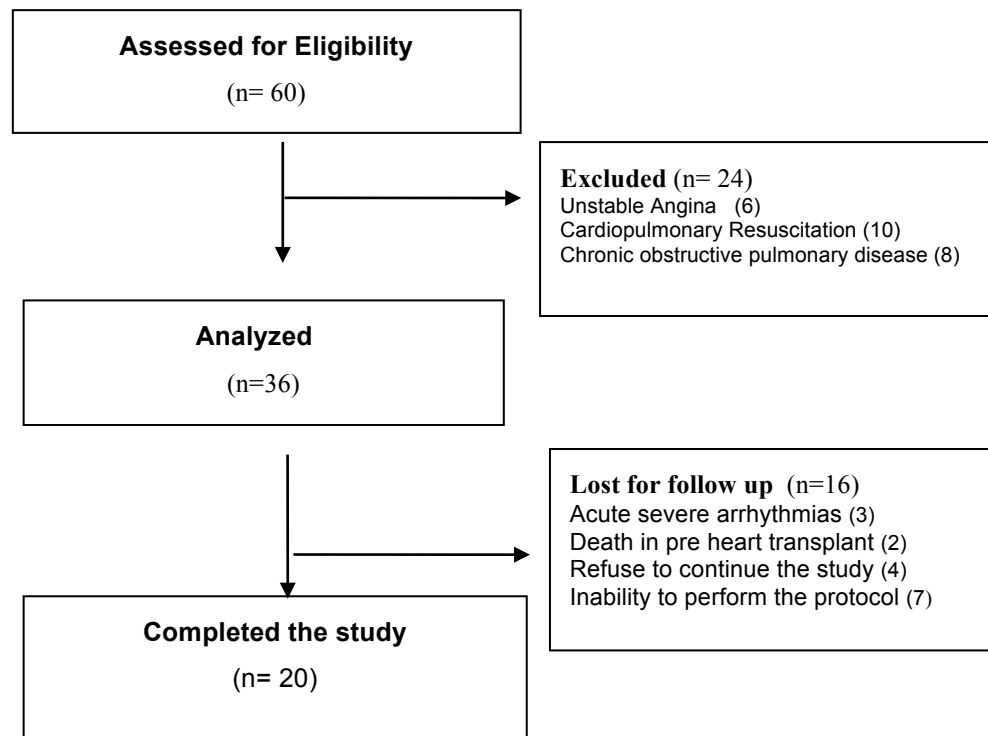


Figure 1 – Flowchart of the study evaluation protocol.

Table 1 - Clinical and anthropometrics characteristics.

VARIABLES	n=20
Age (years)	50.09 ± 10.8
Gender (n)	
Male/Female	15/6
LVEF (%)	26.09 ± 7.70
PASP (mmHg)	47.33 (10.53)
Etiology of HF	
Ischemic % (n)	20 (4)
Chagas disease, %(n)	40 (8)
Valvar disease, %(n)	15 (3)
Others, %(n)	25 (5)
6MWT (meters)	255.93 ± 80.69
% predicted	45.36 ± 13.85
MIP (cmH ₂ O)	77.62 ± 25.08
% predicted MIP	73.43 ± 21.73
Inspiratory weakness, %(n)	42.9 (9)
Time of CPB (minutes)	132.8 ± 21.1
Time of MV (hours)	110.9 ± 11.5
Time of ICU stay postoperative (days)	10.7 ± 6.6
Drug Therapy pre-HT	
Angiotensin converting enzyme Inhibitors (mg/day)	20.2 ± 16.74
Furosemide (mg/day)	30.45 ± 10.24
Dobutamine (µg/kg/min)	8.02 ± 3.81

Data expressed as mean ± standard deviation. 6MWT – 6-minute walk test; CPB - cardiopulmonary bypass; ICU – intensive care unit; HF – heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; MIP – maximal inspiratory pressure; MV – mechanical ventilation; PASP – pulmonary artery systolic pressure.

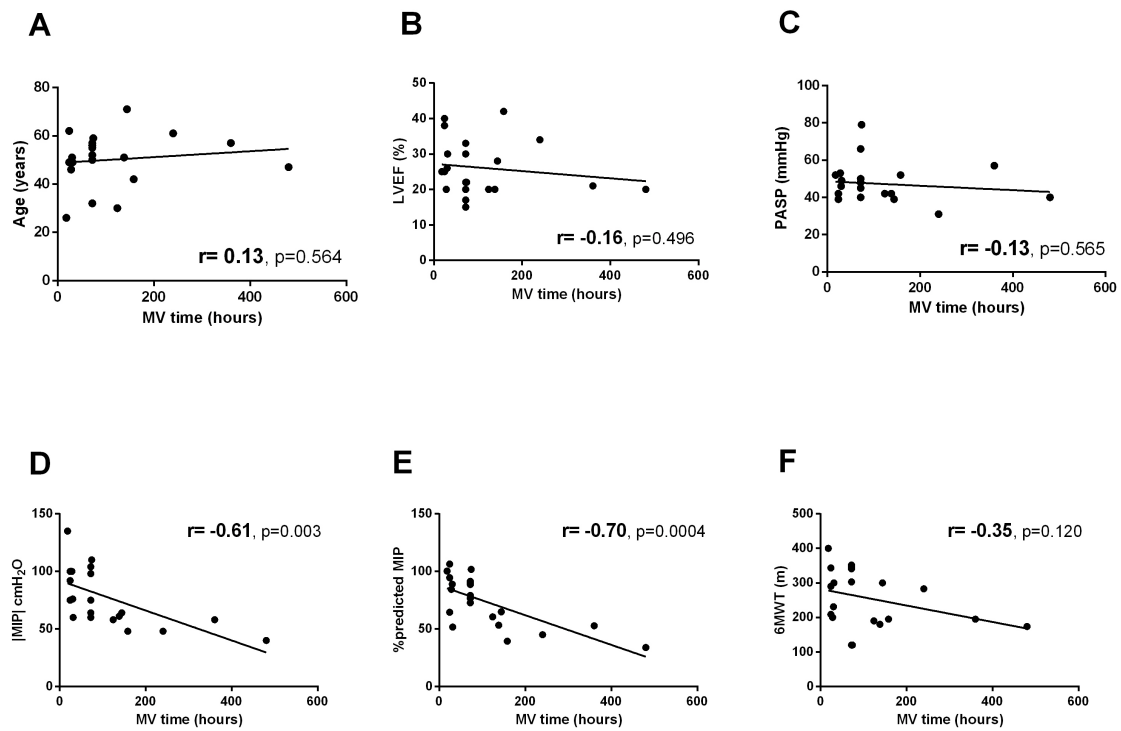


Figure 2 – Clinical factors related to mechanical ventilation (MV) time. **A.** Age; **B.** PASP- Pulmonary arterial systolic pressure; **C.** LVEF- Left ventricular ejection fraction; **D.** MIP- Maximal inspiratory pressure; **E.** Percent-predicted MIP; **F.** 6MWT- 6-minute walk test distance.

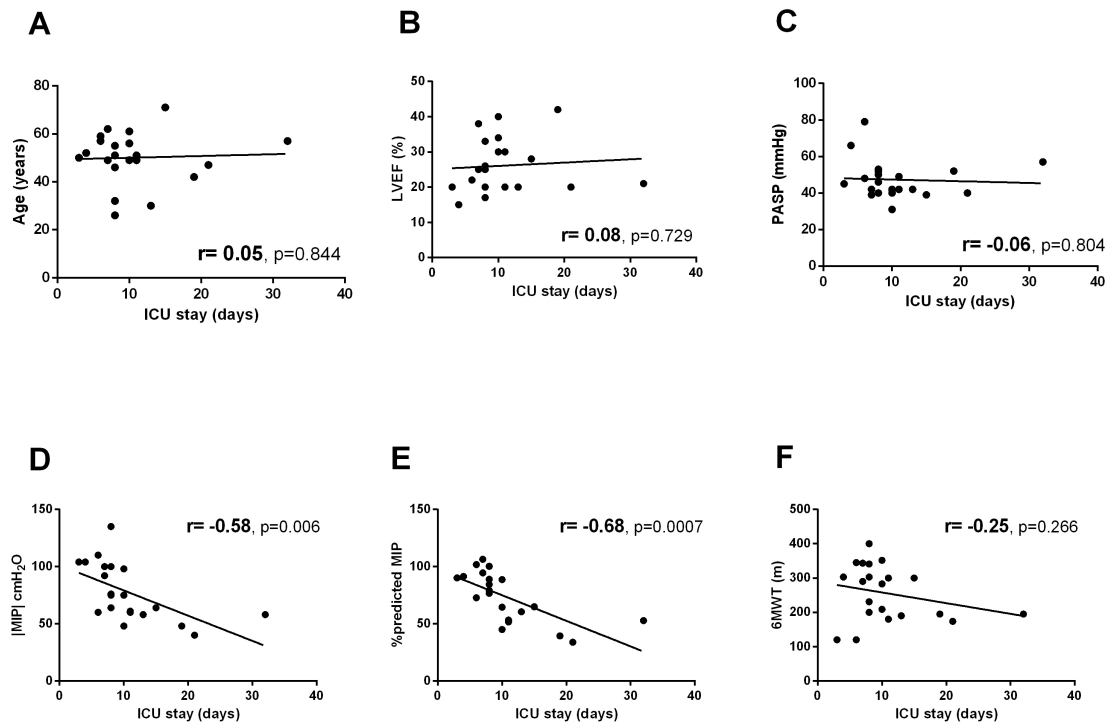


Figure 3 – Clinical factors related to intensive care unit (ICU) length of stay. **A.** Age; **B.** PASP- Pulmonary arterial systolic pressure; **C.** LVEF- Left ventricular ejection fraction; **D.** MIP- Maximal inspiratory pressure; **E.** Percent-predicted MIP; **F.** 6MWT- Six -minute walk test distance.

Table 2 - Odds ratio of respiratory muscle weakness regardless of short-terms outcomes.

Events	Inspiratory muscle weakness	
	Odds ratio (95% CI)	<i>pvalue</i>
Prolonged MV	1.8 (1.21-2.64)	0.0056
Reintubation	1.6 (1.01-2.39)	0.044
Prolonged length of ICU stay	2.0 (1.39-2.81)	0.0006

MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit.

ANEXO V- Manuscript II

Pre- and postoperative exercise-based cardiac rehabilitation in hospitalized patients undergoing heart transplantation: a randomized controlled trial.

Isis Begot, MsC ^a; Caroline Bublitz, PhD^a; Isadora S. Rocco, MsC ^a; Patrícia Forestieri, MsC ^a; Douglas Bolzan, PhD ^a; Vinicius Batista Santos, PhD^a; João R. Breda, MD, PhD ^a; Dirceu R. de Almeida, MD, PhD^a; Ross Arena, PhD ^c; Walter J. Gomes, MD, PhD ^a; Solange Guizilini, PhD ^{a,b}.

^a Cardiology and Cardiovascular Surgery Disciplines, Sao Paulo Hospital, Escola Paulista de Medicina – Federal University of Sao Paulo - Brazil. Rua Napoleão de Barros, 715, 3 andar - 04024002, Vila Clementino- Sao Paulo- Brazil

^b Department of Human Motion Sciences, Physical Therapy School - Federal University of Sao Paulo- Santos. Rua Silva Jardim, Edifício Central 136 - 11015-020 Santos/SP - Brazil.

^c Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL60612, USA. Taylor Street, 454 AHSB Chicago.

Clinical Trial registration: 74619617.3.0000.5505

Corresponding Author: Solange Guizilini, PhD. Federal University of Sao Paulo, São Paulo. Rua Napoleão de Barros, 715, 3 andar 04024002, Vila Clementino- Sao Paulo- Brazil. Telephone +55-11-55726309. E-mail: sguizilini@unifesp.br.

Abstract

Objective: to evaluate the effect of an inpatient cardiac rehabilitation (CR) model on functional capacity, inspiratory muscle function and clinical outcomes in patients with heart failure, started in the pre and continued at postoperative phase of heart transplantation (HT). **Methods:** Sixteen patients undergoing HT were randomized and allocated into two groups: 1) Control Group (n=7) – conventional protocol; and 2) Intervention Group (n=9) – stationary cycloergometer exercise training. Functional capacity was measured by the six-minute walk test (6MWT) and inspiratory muscle strength assessed by manovacuometry, during baseline, pre-HT and post-HT. The length of postoperative mechanical ventilation (MV), reintubation rate, length of postoperative intensive care unit (ICU) stay and days of hospitalization pre- and post HT were recorded for all patients. **Results:** The control group only demonstrated an increase in 6MWT distance between baseline (218.2 ± 68.8 meters) vs. post-HT, at discharge (278.0 ± 64.0 meters, $p=0.005$). The intervention group demonstrated a significant increase in 6MWT distance comparing baseline (220.7 ± 87.4 meters) to pre-HT (287.8 ± 88.1 meters, $p=0.0004$) and post-HT (450.8 ± 76.2 , $p=0.0001$). When the groups were compared, the intervention group had a greater distance compared to the control group during both the pre-HT and post-HT periods ($p<0.001$). No significant differences were observed with inspiratory muscle strength in the control group. The intervention group demonstrated a significant improvement in maximal inspiratory pressure (MIP) comparing baseline (60.4 ± 17.5 cmH₂O) to both the pre-HT (90.8 ± 24.1 cmH₂O, $p=0.0001$) and post-HT (83.7 ± 20.0 cmH₂O, $p=0.001$) phases. When the groups were compared, the intervention group had a significantly greater ($p=0.006$) improvement in MIP in the pre-HT (90.8 ± 24.1 cmH₂O) phase compared

to the control group (65.4 ± 14.1 cmH₂O). No other significant differences were observed. **Conclusion:** A pre and postoperative exercise-based CR inpatient-program improved functional capacity and inspiratory muscle strength in end-stage HF patients undergoing HT. A stationary cycle ergometer is an easy-to-apply strategy leading to a greater improvement in early postoperative outcomes.

Clinical Trial registration: 74619617.3.0000.5505

Keywords: Cardiac Transplantation, Cardiac Rehabilitation, Heart Failure, Cycle ergometer, Inspiratory muscle strength.

Introduction

Heart transplantation (HT) is the gold standard treatment for selected patients with end-stage heart failure (HF) when medical therapy is unable to halt progression of the underlying disease (Anderson et al, 2017).

A reduction in exercise capacity is common after HT, which includes peripheral and respiratory muscle weakness. This reduction in exercise capacity is in part related to immunosuppression, graft dysfunction, cardiac denervation, deconditioning due to prolonged hospital stay, long bed rest and inactivity (Didsbury et al, 2013).

Evidence suggests that exercise-based cardiac rehabilitation (CR) in HT recipients may be effective in reversing the pathophysiological consequences associated with cardiac denervation, preventing immunosuppression-induced adverse effects, endothelial dysfunction and coronary artery disease. Moreover, CR improves exercise capacity and health-related quality of life and may reduce mortality in the long term (Anderson et al, 2017; Sagar et al, 2015; Didsbury et al, 2013; Schmidt et al, 2002).

Early exercise training may be beneficial in the initial post-cardiac transplant period and recent guidelines suggest 4 to 10 days as a "preferable" wait period after transplantation for the launch of a CR program (Piepoli et al, 2010). However, in clinical practice the reported time to initiate CR frequently exceeds 1 year after HT (Anderson, et al 2017; Marzolini et al, 2015).

Few studies have assessed the impact of exercise in subjects during the inpatient period leading up to HT (Kobashigawa et al, 1999; Forestieri et al, 2016). However, there is a gap in the literature comparing acute rehabilitation strategies including the effects of "pre-rehabilitation" delivered prior to surgery to reverse pre-operative frailty and possibly improve postoperative outcomes. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effects of an inpatient CR model on functional capacity, inspiratory muscle function and clinical outcomes in patients with HF, started in the pre- and continued postoperatively following HT.

Methods

This randomized controlled trial, according to the CONSORT guidelines, was conducted between August 2015 to February 2017, at São Paulo Hospital – Federal University of Sao Paulo, Brazil. The study was approved by the institutional Clinical Ethical Research Committee and registered in *Clinical Trial* (74619617.3.0000.5505). All subjects were informed about the study and signed a written consent form prior to enrolment.

Subjects

Patients hospitalized with end-stage HF and listed for HT were recruited. Patients were considered eligible according to the following criteria: 1) both sex; 2) between 18 and 70 years of age; and 3) HF diagnosis determined by the referring clinician based on clinical presentation (New York Heart Association [NYHA] classes III and IV) and confirmed by echocardiography.

Patients with unstable angina pectoris, acute coronary syndromes, atrial and ventricular arrhythmias leading to hemodynamic compromise, hemodynamic instability, chronic renal failure or dialysis, intraoperative death, neuromuscular and psychiatric conditions that could potentially interfere with performance on the tests, noncardiac conditions limiting exercise performance, inability to complete the exercise protocol in intervention group and stroke were excluded.

Randomization and allocation

The patients were preoperatively randomized into two groups: 1) Control Group – conventional protocol; and 2) Intervention Group – stationary cycle ergometer exercise program. A computer system randomly generated the allocation sequence. **Secrecy was guaranteed by keeping the group distribution through numbered, sealed and opaque envelopes.** The same health professional performed all outcome assessments, blinded to the subjects' group allocation. No interaction between subjects in the two groups occurred throughout the study. The exercise training protocols were always performed by a trained health professional blinded to patients' allocation

Surgical procedures

During the intraoperative period, all patients were submitted to the same protocol of anesthesia and mechanical ventilation. The technical procedure followed a standard protocol, with median sternotomy access and usual cannulation for cardiopulmonary bypass (CPB). After the onset of CPB, recipient cardiectomy was performed so that it could be completed simultaneously with the arrival of the donor heart. All operations were performed using the bicaval technique (Yacoub et al, 1989; Sarsam et al, 1993), first sequenced left atrial anastomosis, usually followed by anastomosis of the inferior vena cava, pulmonary artery, aorta and superior vena cava. At the end of surgery, the usual mediastinal and subxiphoid pleural thoracic drains were placed. Before closing the sternum, atrial and ventricular temporary pacing wires were inserted.

Postoperative management

After the procedure, all patients were transferred to the ICU. While the subjects were under intermittent mandatory ventilation, they were ventilated with volume control continuous mandatory ventilation with a tidal volume of 6–8 mL/kg of predicted body weight, PEEP of 10 cm H₂O, and FiO₂ of 0.4. Extubation was performed according to an established ICU protocol, followed by noninvasive ventilation for 1 hour. Postoperative care was performed by a cardiac-specialized multidisciplinary team. The protocol of both groups was resumed 24 hours after admission to the ICU if the patient was clinical stable. The mediastinal tubes were removed as early as possible according to the rate of blood drainage. The immunosuppression protocol consisted of cyclosporine, mycophenolate and prednisolone. All patients underwent endomyocardial biopsy to monitor acute rejection during the in-hospital phase. The same analgesic protocol was administered with 100 mg of tramadol hydrochloride 3 times a day.

Study protocols

The study protocol was initiated 72 hours after hospital admission or clinical stabilization, for pre-rehabilitation exercise training began during the pre-heart transplantation period (CR pre-HT) and continued as an exercise-based CR

program during the post-heart transplantation period (CR post-HT) until hospital discharge.

The two groups of patients (control and intervention) underwent different exercise protocols, applied twice a day during hospitalization. Regardless of group allocation, all patients were able to walk for short distances (e.g., from bed to bathroom) and were instructed to sit upright in a chair at least twice a day outside of sessions. Patients were familiarized with a perceived exertion Borg (PEB) scale prior to each session and were instructed to exercise at a PEB scale rating of 3–4 ('moderate' to 'somewhat strong') (Begot et al 2015).

Control Group – each session consisted of breathing exercises and global active exercises of the upper and lower limbs while in the upright seated position.

Intervention Group – each session included stationary cycle ergometer exercise (Mini bike E5, Acte Brazil - lower extremity) for 20 minutes. The protocol was performed intermittently with 5 periods; each period consisted of 3 minutes of cycling followed by 1-minute rest as previously reported (Forestieri et al, 2016). During the protocol, heart rate (HR), blood pressure (BP), electrocardiogram (ECG) and rate of perceived exertion through the PEB scale were monitored. Patients were instructed to maintain a PEB between 3 and 4 (scale 0-10) during exercise, corresponding to a mild to moderate exercise intensity according to current recommendations.

Measurements and outcomes

All subjects had submaximal functional capacity and inspiratory muscle strength evaluated during three phases: 1) Baseline: after 72 hours of hospital admission and /or clinical stabilization; 2) CR pre-HT: Pre-rehabilitation while awaiting HT; and 3) CR post-HT: postoperative CR until hospital discharge.

Submaximal functional capacity was assessed through the 6-minute walk test (6MWT) performed following American Thoracic Society (ATS) guidelines (2002). The equation proposed by Soares-Pereira et al (2011) was used to predict 6MWT distance for all patients.

Evaluation of inspiratory muscle strength consisted of measuring the maximal inspiratory pressure (MIP) by an analog manometer (Critical Med, Rio de Janeiro, RJ). This protocol was performed as described by the ATS (2002). The

equation proposed by Neder et al (1999) was used to establish predicted values for each patient.

Clinical outcomes

The length of postoperative mechanical ventilation (MV), reintubation rate, length of postoperative intensive care unit (ICU) stay and days of hospitalization pre- and post HT were recorded for all patients.

Exercise interruption criteria

The exercise protocol or the 6MWT were discontinued if the subject presented with signs of exercise intolerance, such as low cardiac output (*i.e.*, cyanosis, pallor and nausea), bradycardia, a drop in systolic blood pressure of >15 mmHg in comparison to baseline, an excessive rise in systolic blood pressure defined as > 200 mmHg, a rise in diastolic blood pressure during exercise >110 mmHg, chest pain or symptoms of fatigue (Begot, et al 2015; Forestieri, et al 2016).

Statistical analysis

Continuous data were reported as mean \pm standard deviation. Normal distribution of all variables was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were analyzed by the Chi-square test. Two-way ANOVA was used to compare groups at specific data collection phases during the protocol. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant for all tests. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 6.0 Software (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA).

Results

During the study period, 44 patients were assessed for eligibility and from that sample, 36 were allocated in two groups with 16 ultimately completing the study. Ten patients were excluded because exercise intolerance and they needed NIV (Figure 1).

The groups were homogeneous with regard to baseline demographic and clinical characteristics (Table 1).

At baseline, the mean of 6MWT distance was 218 and 220 meters in the control and intervention groups, respectively. Moreover, both groups presented with a mean percent-predicted MIP below 70% at hospital admission. Groups were homogenous at baseline with respect to functional capacity and inspiratory muscle strength (Table 2).

At the completion of the CR pre-HT phase, only the intervention group demonstrated a significant increase in 6MWT distance compared to baseline ($p=0.0004$, Table 2). Moreover, inspiratory muscle strength, assessed by MIP, significantly improved only in the intervention group compared to baseline ($p=0.0001$, Table 2).

At the completion of CR post-HT, the control group demonstrated a mean increase of 34 meters during the 6MWT compared to CR pre-HT ($p=0.005$). However, the intervention group demonstrated a greater increase of 163 meters during the 6MWT compared to CR pre-HT ($p=0.0001$, Table 2). Inspiratory muscle strength was only improved in the intervention group at the completion of CR post-HT compared to CR pre-HT ($p=0.001$).

When the groups were compared, the intervention group achieved a greater distance compared to control group following CR post-HT ($p=0.0002$, Table 2). Moreover, the intervention group had a significant improvement in inspiratory muscle strength following CR pre-HT ($p=0.006$, Table 2). No other significant differences were observed.

Clinical outcomes, including incidence of reintubation, postoperative duration of MV, ICU length of stay and days of postoperative hospitalization are listed in Table 3. None of the patients in the intervention required reintubation ($p=0.009$), had a shorter duration of postoperative MV ($p=0.029$), as well as fewer days of ICU stay ($p=0.0174$) and hospitalization ($p=0.04$) compared to the control group.

Discussion

The main findings of the present study indicate that an inpatient-CR program incorporating exercise training on a stationary cycle ergometer, initiated preoperatively and continued postoperatively, positively and significantly improved functional performance and respiratory muscle strength in end-stage HF patients

undergoing HT.

Advanced HF patients frequently present with severely impaired functional capacity, expressed by a 6MWT distance threshold of <300 meters (Pollentier et al, 2010). In fact, our study revealed that mean 6MWT distance values for both the control and intervention groups fell below this clinically important threshold (218 and 220 meters, respectively) at hospital admission. Significantly impaired functional capacity, expressed by a 6MWT distance <300 meters, is often associated with significant reductions in peak oxygen uptake and a higher NYHA functional class, both indicated advanced HF severity (Guazzi et al, 2009; Yap et al, 2015).

Several studies have observed that a decline in inspiratory muscle strength plays an important contributory role to exercise and functional limitations in HF, which is associated with a poorer quality of life and prognosis in these individuals (Ribeiro et al, 2012).

Previous studies report that the reduction in respiratory muscle strength, which occurs in 30% to 50% of the HF patients, as determined by MIP, is related to the severity of HF. This is supported by the stepwise association between a decline in MIP and an increase in NYHA functional class (Meyer et al, 2001; Wong et al, 2011; Forestieri et al, 2016). Thus, dysfunction of the respiratory musculature is considered an independent predictor of poor prognosis in patients with HF (Meyer et al, 2001). In the present, both groups demonstrated significant declines in inspiratory muscle strength with most patients falling below 70% of predicted MIP at baseline.

Several studies have demonstrated that even patients with advanced HF (e.g., low LVEF and a poor NYHA function class) derive significant benefits from CR (Piepolli et al, 2010). Strong evidence recommends regular aerobic exercise training in patients with HF (Sagar et al, 2015; Taylor et al, 2014), with both central and peripheral physiologic as well as clinical benefits. Such benefits include improvements in endothelial function, neuro-hormonal profile, exercise and functional capacity and quality of life, as well as reduced risk of all-cause and HF-specific hospital admissions, morbidity and potentially mortality (Laoutaris et al, 2018; Long et al, 2019).

It is important to highlight that recommendations for aerobic exercise training in patients with HF should be initiated during hospitalization, described as phase I of exercise-based CR (Piepoli et al, 2010).

Although strong evidence exists for outpatient aerobic exercise training in stable patients with advanced HF, the impact of such programs delivered on an inpatient before and immediately after HT remains largely unreported. Arena et al. (2000) provided in a case study showing that aerobic exercise training was safe and effective in a pre-HT patient while on intravenous positive inotropic support. Moreover, another report demonstrated that aerobic exercise training was safely delivered to an inpatient with advanced HF on continuous inotropic therapy, leading to a clinically significant improvement in 6MWT and the cardiorespiratory response to exercise (Paul et al, 2011). Moreover, our group previously demonstrated, in a pilot study, that a stationary cycle ergometer exercise training program resulted in improvements in exercise capacity and inspiratory muscle strength in patients awaiting HT on intravenous inotropic support (Forestieri et al, 2016).

To our knowledge, the present study is the first randomized controlled trial to evaluate the effects of an early stationary cycle ergometer exercise training program, started preoperatively and continued postoperatively, on functional capacity and inspiratory muscle strength in hospitalized patients who undergoing HT. In the current study, our findings revealed that a cycle ergometer exercise program resulted in significant functional improvements compared to the control group. Patients in the intervention group expressed a difference from the baseline of 67 meters in the 6MWT distance and achieved a mean of 90.8% of predicted MIP following CR pre-HT. Therefore, patients in the intervention group were submitted for HT with a greater functional reserve, better preparing patients for surgery and facilitating a faster recovery.

Moreover, an innovative aspect of the present study was the continued use of CR during the early postoperative phase of HT until hospital discharge. Our results revealed that patients who continuously were submitted a cycle ergometer exercise protocol in the postoperative phase had an even greater improvement in functional capacity and inspiratory muscle strength at hospital discharge. The intervention group demonstrated a mean improvement of 163 meters in 6MWT

distance at CR post-HT compared to CR pre-HT, while the control group only present with a non-significant difference of 34 meters. This finding revealed that the intervention group crossed the minimal clinically meaningful difference in 6MWT (above 45 meters) to support therapeutic efficacy (Shoemaker et al, 2012). Additionally, even with respiratory changes in the chest wall secondary to surgery, patients in the intervention group maintained an average inspiratory muscle strength above 70% of predicted MIP, indicating an absence of inspiratory muscle weakness.

Our results are consistent with previous literature that reported improvements in functional capacity and respiratory muscle performance in HF patients submitted to an exercise-based CR program (Sagar et al, 2015; Giallauria et al, 2018). Many alterations occur in respiratory muscle structure and function, with histological and biochemical impairments including a shift in muscle fiber phenotype and reduced oxidative capacity. Previous studies reported a shift in fiber type as the severity of HF progresses. (Tikunov et al, 1997; Wong et al, 2011). Therefore, our group hypothesized that although cycle ergometer exercise is not a specific form of inspiratory muscle training for HF patients, the improvements of global perfusion and peripheral metabolism could induce better muscle respiratory performance. These assumptions are confirmed by the respiratory muscle metaboreflex induced during effort, leading to peripheral muscle fatigue (Dempsey et al, 2006). We hypothesize that indirect muscle inspiratory training through stationary cycle ergometry exercise contributed to the improvement in functional capacity and better clinical outcomes. According to Hulzebos et al, greater inspiratory muscle strength equates to higher functional capacity and fewer postoperative complications (i.e. shorter time of mechanical ventilation and time of postoperative hospital stay). In fact, our intervention group had a significant improvement in inspiratory muscle strength compared to baseline, both preoperatively following CR and postoperatively following CR. Our results support previous suggesting that exercise training leads to notable improvements in oxidative peripheral muscle capacity and therefore greater ventilatory efficiency (Tabet et al, 2009). Previous studies demonstrated that pre- and postoperative CR in patients who are awaiting coronary artery bypass surgery is superior to standard care and leads to a reduced rate of postoperative

complications and shorter hospital stay (Herdy et al, 2008).

Our results demonstrated that the group underwent CR program started at pre-HT utilizing cycle ergometer had no reintubation incidence and lower time of postoperative mechanical ventilation, as well as fewer days of ICU stay and hospitalization compared to control group. Therefore, the intervention group who had enhanced exercise capacity and inspiratory muscle strength on pre-HT had better clinical outcomes after HT. The current findings also suggest that associating the AT with inspiratory muscle training in the preoperative could be an additional strategy to potentialize early postoperative recovery in patients undergoing HT.

Finally, we hypothesized that our interventional group had better aerobic fitness outcomes as the intermittent cycle ergometer protocol may be a more effective modality for improving conditioning of HF patients during HT proceeding. An additional advantage of this modality is an easy-to-apply technique even during the first days of postoperative, when patients still on vasoactive drugs and chest drains.

Limitations

A limitation of this study is the small number of patients investigated. Another limitation of this study is that no central hemodynamic parameters were measured during the exercise protocol. Future research should be performed to address these issues.

Conclusion

An exercise-based CR inpatient-program using a stationary cycle ergometer started preoperatively and continued postoperatively until hospital discharge improves functional capacity, inspiratory muscle strength and clinical outcomes in end-stage HF patients undergoing HT.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES) for the encouragement of research.

References

- 1-Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012264.
- 2-Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(5):679-87.
- 3-Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000163.
- 4-Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rödler S, Quittan M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002;16(2):137-43.
- 5-Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
- 6-Marzolini S, Grace SL, Brooks D, Corbett D, Mathur S, Bertelink R, et al. Time-to-referral, use, and efficacy of cardiac rehabilitation after heart transplantation. *Transplantation*. 2015;99(3):594-601.
- 7-Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340(4):272-7.

8-Forestieri P, Guizilini S, Peres M, Bublitz C, Bolzan DW, Rocco IS, et al. A cycle ergometer exercise program improves exercise capacity and inspiratory muscle function in hospitalized patients awaiting heart transplantation: a Pilot Study. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(5):389-395.

9-Yacoub MH, Banner NA. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. *Transplant Rev.* 1989;3:1-29

10-Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg.* 1993;8(3):344-9.

11-ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.

12-Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-83.

13-American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.

14-Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719–27.

15-Begot I, Peixoto TC, Gonzaga LR, Bolzan DW, Papa V, Carvalho AC, et al. A home-based walking program improves erectile dysfunction in men with an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015;115(5):571-5.

16-Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21(1):13-21.

17-Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.

18- Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):621-8.

19- Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7.

20-Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.

21-Wong E, Selig S, Hare DL. Respiratory muscle dysfunction and training in chronic heart failure. *Heart Lung Circ*. 2011;20(5):289-94.

22-Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD003331.

23-Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Cokkinos DV, Dritsas A. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol*. 2016;221:622-6.

24-Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1: CD003331.

25-Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Safety and efficacy of exercise training in a patient awaiting heart transplantation while on positive intravenous inotropic support. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20(4):259-61.

26-Paul E H R, Camarda R, Foley LL, Givertz MM, Cahalin LP. Case report: exercise in a patient with acute decompensated heart failure receiving positive inotropic therapy. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2011;22(2):13-8.

27-Macedo RM, Faria-Neto JR, Costantini CO, Casali D, Muller AP, Costantini CR, et al. Phase I of cardiac rehabilitation: A new challenge for evidence based physiotherapy. *World J Cardiol.* 2011;3(7):248-55.

28-Fu TC, Wang CH, Lin PS, Hsu CC, Cherng WJ, Huang SC, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):41-50.

29-Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23(3):5-15.

30-Giallauria F, Piccioli L, Vitale G, Sarullo FM. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018;88(3):987.

31-Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation.* 1997;95(4):910-6.

32-Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;151(2-3):242-50.

33-Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(10):721-30.

34-Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(9):714-9.

40-Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, De Bie RA, Brutel de la Riviere A, Van Meeteren NL. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;18;296(15):1851-7.

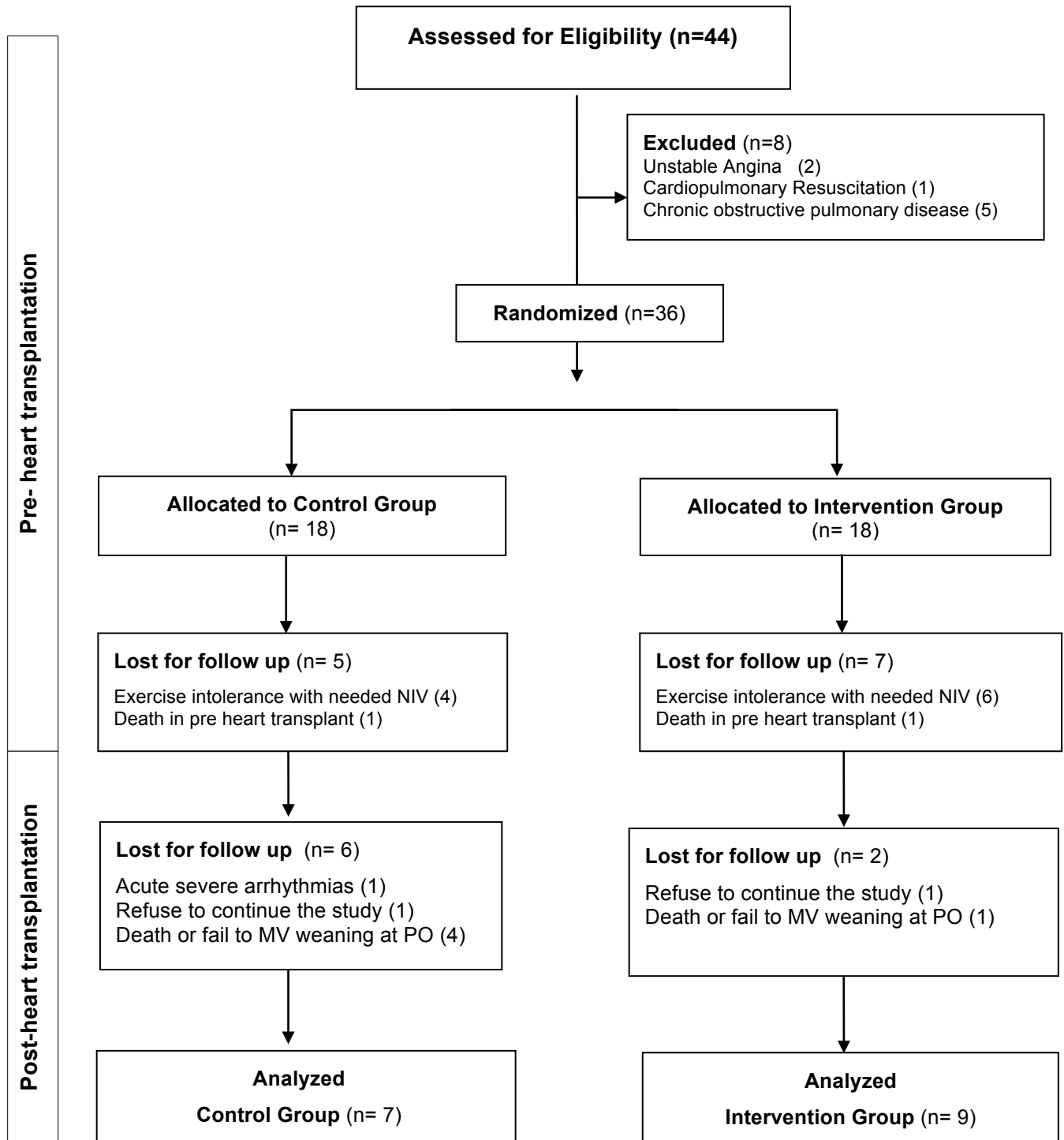


Figure 1 – Flowchart of subject recruitment, enrollment, randomization and completion. NIV: noninvasive ventilation; MV: mechanical ventilation; PO: postoperative.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics.

Variables	Control Group (n=7)	Intervention Group (n=9)	P value
Age (years)	49.8 ± 12.6	48.4 ± 12.1	0.74
Gender (n)			0.69
Male	4	6	
Female	3	3	
BMI (kg/m²)	21.76 ± 3.78	22.62 ± 1.67	0.57
Etiology (n)			
Ischemic	1	3	
Chagas	3	3	
Valvar	1	1	
Idiopathic	1	2	
Peripartum	1	0	
LVEF	28 ± 10	25.3 ± 5.1	0.24
NYHA (n)			0.84
III	2	3	
IV	5	6	
Pre HT hospitalization time (days)	58.3 ± 44.6	61.2 ± 40.6	0.89
CR sessions pre-HT	100.1 ± 75.1	104.9 ± 69.1	0.87
CPB	128 ± 24.1	134 ± 19.07	0.66

Data are shown as mean ± standard deviation. BMI: Body mass index; LVEF: Left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association; CPB: Cardiopulmonary bypass; FVC: Forced vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; CR: cardiac rehabilitation; HT: heart transplantation.

Table 2 - Functional capacity and maximal inspiratory pressure between groups.

Variables	Control Group (n= 7)			Intervention Group (n=9)		
	Baseline	CR pre-HT	CR post-HT	Baseline	CR pre-HT	CR post-HT
6MWT (meters)	218.2±68.8	244.1±65.9*	278.0±64.0†	220.7±87.4	287.8±88.1*	450.8±76.2 †‡§
% predicted	37.3± 13.6	41.6±13.4	47.3±13.4†	36.6±12.8	48.2±14.2 *	75.5±11.6 †‡§
 MIP (cmH₂O)	60.1±13.0	65.4±14.1	70.0±13.2	60.4±17.5	90.8±24.1*§	83.7±20.0 †
% predicted	60.7±19.1	66.0±20.7	70.5±20.3†	56.7±12.7	85.1±15.2*	78.7±13.2†

6MWT:6-minute walk test; MIP: maximal inspiratory pressure; CR: cardiac rehabilitation; HT: heart transplantation; * p<0.05 compare to baseline vs CR pre-HT; † p<0.05 Baseline vs CR post-HT; ‡ p < 0.05 CR pre-HT vs CR post-HT; § p<0.05 refers to the differences between the groups;

Table 3 – Clinical outcomes.

Variables	Control Group	Intervention Group	p value
	(n=7)	(n=9)	
CR sessions post-HT	56.8 ± 34.8	38.0 ± 7.8	0.132
Reintubation rate, n (%)	2 (22.2)	0 (0)	0.009
Duration of postoperative MV (hours)	97.7 ± 14.3	46.7 ± 24.6	0.029
Postoperative ICU stay (days)	11.5 ± 4.5	8.42 ± 1.6	0.0174
Postoperative hospitalization (days)	34.8 ± 18.2	21.1 ± 4.3	0.04
Total hospitalization (days)	93.1 ± 46.8	82.4 ± 39.2	0.58

Data expressed as mean ± standard deviation. CR: cardiac rehabilitation; HT: heart transplantation; MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit.